

Aus dem
Institut für Bakteriologie und Mykologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Untersuchungen zur Beziehung zwischen positivem *Clostridium botulinum*
Antikörper-Nachweis, ausgewählten Stoffwechselfparametern, Akute-Phase-
Proteinen und Erkrankungshäufigkeiten, Herdengröße sowie
Herdenmilchleistung von Milchrindern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Lars Bruhne
aus Halle/Saale

Leipzig, 2015

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Manfred Coenen

Betreuer: Prof. Dr. Monika Krüger

Gutachter: Prof. Dr. Monika Krüger, Institut für Bakteriologie und Mykologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig
Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel, Klinik für Kleintiere, Freie
Universität Berlin

Tag der Verteidigung: 12.05.2015

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	<i>C. botulinum</i>	3
2.1.1	Taxonomie	3
2.1.2	Allgemeine, morphologische und kulturelle Eigenschaften	5
2.1.3	Sporen	5
2.1.4	Toxine	6
2.1.4.1	Bildung und Aufbau	7
2.1.4.2	Aktivierung	8
2.1.4.3	Der Transport zur Zielzelle und Wirkmechanismen	8
2.2	Wichtige Erkrankungen des Rindes in großen Milchviehherden	10
2.2.1	Die Gebärmutter	10
2.2.1.1	Anatomie und physiologische Aspekte der Motorik der Gebärmutter	10
2.2.1.1.1	Aufbau	10
2.2.1.1.2	Uterusmotorik	10
2.2.1.2	Erkrankungen der Gebärmutter	13
2.2.1.2.1	Die akute puerperale Metritis	13
2.2.1.2.2	Die klinische Endometritis	14
2.2.1.2.3	Die subklinische Endometritis	14
2.2.1.2.4	Pyometra	15
2.2.2	Der Magen-Darm-Trakt	15
2.2.2.1	Anatomie und physiologische Aspekte der Motorik am MDT	15
2.2.2.1.1	Aufbau	15
2.2.2.1.2	Motorik des Magen-Darm-Trakts	16
2.2.2.2	Einige Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes	19
2.2.2.2.1	Die Diarrhoe beim Milchrind	19
2.2.2.2.2	Die Labmagenverlagerung (Dislocatio abomasi) nach links	20

2.2.3	Stoffwechselstörungen und Stoffwechseluntersuchungen	21
2.2.3.1	Bilirubin	21
2.2.3.2	Glutamatdehydrogenase (GLDH)	22
2.2.3.3	L-Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	22
2.3	Einige Aspekte des Immunsystems	23
2.3.1	Die Akute- Phase- Reaktion	23
2.3.1.1	Haptoglobin (Hp)	25
2.3.1.2	C- reaktives Protein (CRP)	25
2.3.1.3	Laktoferrin (LF)	27
2.3.2	Die Immunglobuline- humorale Immunantwort	27
2.3.2.1	Immunglobuline gegen <i>C. botulinum</i> - Neurotoxin	28
3	Tiere, Material und Methoden	29
3.1	Tiermaterial	29
3.2	Methoden	29
3.2.1	Blutuntersuchungen	29
3.2.1.1	Entnahme und Weiterverarbeitung der Proben	29
3.2.1.1.1	Die Hämatologische Untersuchung	30
3.2.1.1.2	Bestimmung der blut- chemischen Parameter	31
3.2.1.1.3	Blutgasanalyse im venösen Blut	32
3.2.1.1.4	Bestimmung der Akute-Phase-Proteine Laktoferrin, C-reaktives Protein und Haptoglobin im Blut	32
3.2.1.1.5	Ermittlung von Antikörper gegen Kulturüberstandantigen (KÜAg) von <i>C. botulinum</i> aus Blutplasma-proben	33
3.2.2	Entnahme und Untersuchung des Harns	34
3.2.3	Statistische Methoden	35
3.2.3.1	Auswertungen von Krankheiten, Herdengröße und Herdenmilchleistung	35
3.2.3.2	Auswertungen der Stoffwechselfparameter und der APP	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Deskriptive Statistik	37
4.2	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörper-nachweis gegen <i>C. botulinum</i> und ausgewählten Krankheiten/ Krankheitskomplexen in Milchviehbeständen	38

4.2.1	Beziehung zwischen dem IgM- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	38
4.2.2	Beziehung zwischen dem IgM- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ A/B/E- Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	39
4.3	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörnernachweis gegen <i>C. botulinum</i> und Herdengröße	40
4.3.1	Beziehung von IgG- anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D –Antikörpern zur Herdengröße	40
4.3.2	Beziehung von IgM- anti- <i>C. botulinum</i> Typ C/D- Antikörpern zur Herdengröße	41
4.4	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörnernachweis gegen <i>C. botulinum</i> und Herdenmilchleistung	41
4.4.1	Beziehung zwischen IgM- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ C/D- Antikörpern zur Herdenmilchleistung	42
4.5	Statistische Bewertung der blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie von Laktoferrin in Beziehung zu den Anti-<i>C. botulinum</i>-Antikörpern	42
4.5.1	Beziehung von IgG-anti- <i>C. botulinum</i> Typ C/D-Antikörpern und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	42
4.5.2	Beziehung von IgG-anti- <i>C. botulinum</i> Typ A/B/E-Antikörpern und blut- chemischen und hämatologischen Parameter	45
4.5.3	Beziehung von IgM-anti- <i>C. botulinum</i> Typ C/D-Antikörpern und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	48
4.5.4	Beziehung von IgM-anti- <i>C. botulinum</i> Typ A/B/E-Antikörpern und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	51
5	Diskussion	54
5.1	Häufigkeiten der verschiedenen Anti- <i>C. botulinum</i> – Immunglobulinklassen	55

5.2.	Beziehung von IgG-anti-<i>C. botulinum</i> Typ C/D bzw. A/B/E- Ak und Ausgewählten Krankheiten/Krankheitskomplexen in untersuchten Herden	57
5.2.1	Erkrankungen der Gebärmutter und Gebärmutterschleimhaut	57
5.3	Beziehung von Ig- anti <i>C. botulinum</i> Typen C/D bzw. Typen A/B/E und der Herdengröße	60
5.4	Beziehung von Ig- anti <i>C. botulinum</i> Typen C/D bzw. Typen A/B/E und der Herdenmilchleistung	61
5.5	Beziehung von Antikörper gegen <i>C. botulinum</i> Typen C/D bzw. Typen A/B/E und ausgewählten Stoffwechselfparametern sowie Akute Phase Proteinen	61
5.5.1	Leberwerte	62
5.5.2	Säure- Basen- Haushalt	63
5.5.3	Intermediärstoffwechsel	64
5.5.4	Hämatologie	65
5.5.5	Akute- Phase- Proteine	65
6	Schlussfolgerungen	67
7	Zusammenfassung	70
8	Summary	72
	Literaturverzeichnis	74
	Anhang	84

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ach	Acetylcholin
Ak	Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APP	Akute-Phase-Proteine
APR	Akute-Phase-Reaktion
ASAT	Aspartat- Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
B/A-Quotient	Basen/Säuren-Quotient
BE	Base-Excess
BHB	Beta-Hydroxy-Butyrat
BoNT	Botulinum-Neurotoxine
BoT	Botulinum-Toxin
BVD/MD	Bovine Virus Diarrhoe/ Mucosal Disease
bzw.	beziehungsweise
C.	<i>Clostridium</i>
Ca	Calcium
CAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cl ⁻	Chlorid
CHE	Cholinesterase
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
Cu	Kupfer
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E.	Escherichia
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
Fe	Eisen
g	Gramm
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GGT	Gamma- Glytanyl-Transferase
H	Wasserstoff

HI	human immunodeficiency
Hp	Haptoglobin
HA	Hämagglutinin
Ig	Immunglobulin
IKT	innere Körpertemperatur
IL	Interleukin
K	Kalium
kDa	Kilo-Dalton
kg	Kilogramm
KÜ	Kulturüberstand
KÜAg	Kulturüberstands-Antigen
LF	Laktoferrin
LS	Laktationsstadium
Mg	Magnesium
MDT	Magen-Darm-Trakt
modif.	modifiziert
N	Stickstoff
n	Anzahl
Na	Natrium
neg.	negativ
NEFA	unveresterte Fettsäure
NH ₄ ⁺	Ammonium
NO	Stickstoffmonoxid
pO ₂	Sauerstoff- Partialdruck
pCO ₂	Kohlendioxid- Partialdruck
pos.	positiv
p.p.	post partum
PACAP	Pituitary adenylyl cyclise activating peptide
RNA	Ribonukleinsäure
SBK	Standardbikarbonat
Se	Selen
spp.	Spezies (Plural)
Tab.	Tabelle
T.	Trueperella

TK	Tachykinin
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	und andere
u.v.a.m.	und vieles andere mehr
V.	Vena
v.a.	vor allem
VIP	Vasoaktives Intestinales Polypeptid
WW	Wechselwirkung
z.B.	zum Beispiel
Zn	Zink

1. Einleitung

Clostridium botulinum ist ein ubiquitär vorkommender anaerober Sporenbildner. Aufgrund seiner Eigenschaft, lange Zeit im Boden vorzukommen, und aufgrund von bodenphysikalischen und bodenchemischen Einflüssen kann *C. botulinum* als Erreger von Bodenseuchen bezeichnet werden (SEIFERT 2004). Der durch seine Neurotoxine (BoNT) ausgelöste Krankheitskomplex Botulismus ist weltweit verbreitet. 1820 wurde die Erkrankung als „Wurstvergiftung“ erstmalig vom Arzt und Dichter Justinus Kerner beschrieben. 77 Jahre später, nämlich 1897, wurde der Erreger isoliert. Heutzutage ist Botulismus als ernstzunehmende Erkrankung bekannt und befällt viele Haustiere mit unterschiedlicher Affinität (SEIFERT und BÖHNEL 1995).

Beim Rind hat neben dem klassischen Botulismus eine neue Erkrankungsform an Bedeutung gewonnen (BÖHNEL et al. 2001). Während der klassische Botulismus meist durch die orale Aufnahme von präformiertem BoNT, z. B. aus Kadavern in Futtermitteln, verursacht wird, wodurch es durch neuronale Paralyse zu einer Lähmung der Skelettmuskulatur und des Zwerchfells kommt (Intoxikation), handelt es sich bei der neuen Verlaufsform eher um eine Toxikoinfektion. Dabei ist bemerkenswert, dass es erst im Dickdarm des Tieres zu einer Produktion von BoNT und anderen Toxinen (BoT) kommt, die anschließend in kleinen Mengen resorbiert werden und für einen schleichenden Krankheitsverlauf verantwortlich gemacht werden (BÖHNEL et al. 2001). Eine Dysbiose der physiologischen Darmflora wird heute als prädisponierender Faktor angesehen (KRUEGER und SCHROEDL 2004; KRUGER et al. 2014). Das Auftreten von klinischem Botulismus wird bei Mäusen im Versuch beobachtet, die vor der Aufnahme von Sporen von *C. botulinum* mit Metronidazol behandelt wurden (WANG und SUGIYAMA 1984).

In großen Milchviehherden gehaltene Kühe sind heutzutage einer enormen Stoffwechselbelastung, durch eine enorme Milchleistung von mehr als zehntausend Kilogramm Milch pro Jahr, ausgesetzt. Die Tiere leiden unter der Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten. Eine stabile Herdengesundheit ist hierbei in großem Maße abhängig von den Haltungs- und Fütterungsbedingungen (STAUFENBIEL et al. 2004). Häufig auftretend sind stoffwechselassoziierte Erkrankungen wie Hyperketonämie, Hypocalcämie oder unspezifisches Festliegen genauso wie Erkrankungen des Verdauungs- und Genitaltrakts, inklusive Eutererkrankungen. Dabei sind die pathogenetischen Zusammenhänge nicht in jedem Fall vollständig geklärt.

In der vorliegenden Dissertation wurden Daten aus Bestandsuntersuchungen von Milchviehherden herangezogen. Verwendet wurden Blutproben (Poolproben) von jeweils 10 Kühen pro Bestand, die klinisch keinerlei Anzeichen einer Erkrankung hatten. Dabei wurden serologisch Antikörpertiter gegen *Clostridium botulinum*- Kulturüberstandsantigen ermittelt. Außerdem wurde eine Vielzahl von klinisch-chemischen Parametern bestimmt und die Häufigkeit typischer Erkrankungen für Milchkühe erfasst. Weiterhin wurden die Größe der Herde und die Herdenmilchleistung erfasst und bei der Auswertung berücksichtigt.

Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- ◆ Sind natürliche *Clostridium botulinum*-Antikörper in großen Milchkuhbeständen präsent?
- ◆ Lässt sich mittels statistischer Methoden ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Antikörpern gegen *C. botulinum* und klinisch-chemischen Parametern einerseits und Krankheiten/Krankheitskomplexen andererseits ermitteln?
- ◆ Gibt es einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Antikörpern gegen *C. botulinum* und der Größe der Milchviehherde und der Höhe der Milchleistung?

2 Literaturübersicht

2.1 *Clostridium (C.) botulinum*

2.1.1 Taxonomie

SMITH und SUGIYAMA (1988) verweisen darauf, dass der Krankheitskomplex „Botulismus“ im Jahre 1820 erstmals durch den Arzt und Dichter Justinus Kerner (1786-1862) Erwähnung als „Wurstvergiftung“ fand. Es sollte über hundert Jahre in Anspruch nehmen, bis die verschiedenen Typen (Typ A bis Typ G) von *C. botulinum* entdeckt wurden. Typ G sollte aufgrund der unterschiedlichen physiologischen und phänotypischen Eigenschaften in *Clostridium argentinensis* umbenannt werden (SUEN et al. 1988). Zwei weitere Clostridienarten produzieren Botulinum-Neurotoxine (BoNT), können aber aufgrund ihrer genotypischen Merkmale nicht zum Genus *C. botulinum* gezählt werden. *C. baratii* produziert BoNT, welches durch Antitoxin Typ F neutralisiert werden kann. Später konnte ein Bakterium isoliert werden, welches zur Produktion von BoNT Typ E in der Lage ist (*C. butyricum*) (AURELI et al. 1986; MCCROSKEY et al. 1986; SMITH und SUGIYAMA 1988b).

Das macht deutlich, dass die Einteilung von *C. botulinum* nicht allein anhand der Bildung von Neurotoxinen, gekoppelt an die Fähigkeit, Botulismus im tierischen oder menschlichen Organismus auszulösen, erfolgen konnte. Entsprechend ihrer metabolischen und physiologischen Leistungen wurden die BoNT-bildenden *C. botulinum* erst in drei Gruppen eingeteilt (HOLDEMANN und BROOKS 1970). Typ G wurde einer vierten Gruppe zugeordnet (SMITH und HOBBS 1974). Tabelle 1 verweist auf die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale der *Clostridium botulinum*- Gruppen.

Tab.1 Phänotypische Eigenschaften BoNT bildender Clostridien
(modif. nach Hatheway 1990 und Collins und East 1998)

Gruppe	Toxintyp	Proteolyse	Produktion von Lipase	Bildung von Lecithinase	Kohlenhydrat- Fermentation	Hitzeresistenz der Sporen
I	A, B, F	+	+	-	+	112°C
II	B, E, F	-	+	-	+	80°C
III	C, D	-	+	+	+	104°C
IV	G	+	-	-	-	104°C
<i>C. baratii</i>	F	-	-	+	+	k.A.
<i>C. butyricum</i>	E	-	-	-	+	k.A.

In die Gruppe I gehörten proteolytische Stämme vom Typ A, B und F, außerdem sogenannte Dual-Toxin-Typen AB, AF und BF. Von denen werden jeweils zwei Toxintypen in unterschiedlichem Verhältnis gebildet. Gruppe II umfasst die nicht proteolytischen Typen E, B und F- Stämme, die Typen C und D werden der Gruppe III zugeordnet. Der einzige Angehörige der Gruppe IV ist der Typ G (*C. argentinensis*).

Schon 1970 führten LEE und RIEMANN Analysen an genetischem Material (Hybridisation von Nukleinsäuren) am Genus *Clostridium* durch. Dabei konnte festgestellt werden, dass Stämme von *C. botulinum*, die einer Gruppe (z.B. I oder II) angehören, einen hohen genetischen Verwandtschaftsgrad aufweisen. Dagegen können Stämme unterschiedlicher Gruppen trotz Gleichheit des Toxintyps, welches sie produzieren, eine geringe Übereinstimmung des Genoms besitzen (COLLINS und EAST 1998).

Durch 16S rRNA- Sequenzanalyse konnte dies bestätigt werden (LEE und RIEMANN 1970), und ein Dendrogramm des *Clostridium*-Clusters I erstellt werden, der die phylogenetischen Verwandtschaftsbeziehungen der betreffenden Clostridienspezies darstellt. Hierfür wurde ein Abschnitt von ca. 1340 Basenpaaren verglichen (COLLINS und EAST 1998).

Die Gruppen I-IV der Spezies *C. botulinum* sind innerhalb des Clusters enthalten, sind aber jeweils Bestandteil separater phylogenetischer Linien (Abb. 1).

Koch Untersuchungen zur Erforschung des Erregers des Milzbrandes (*Bacillus anthracis*, aerober Sporenbildner) durch (GOULD 2006).

Die Bildung von Sporen als Dauerform von Bakterienzellen zählt wohl zu den erfolgreichsten Überlebensmechanismen unter ungünstigen Umgebungsbedingungen (SMITH und SUGIYAMA 1988c). Die Überlebenszeit kann mehrere Jahrzehnte betragen (HOFER und DAVIS 1972).

Die Lokalisation der Endosporen aller Stämme der vier metabolischen Gruppen von *C. botulinum* ist einheitlich subterminal. Jedoch ist die Ausprägung der Auftreibung des Zellleibes sehr stark variabel (SMITH und SUGIYAMA 1988c). Während bei den Stämmen der Typen I und II auf festen und flüssigen und bei Typ III in flüssigen Nährmedien die Sporulation nachgewiesen werden konnte, gelang dies bei Typ IV nicht (CATO et al. 1982). In der Literatur ist die Bildung von ovalen, subterminalen Sporen erwähnt, die nach den Erfahrungen der Autoren sehr schwer zu beobachten ist (GIMENEZ und CICCARELLI 1970). Auch innerhalb der Gruppen variiert zwischen den Stämmen die Produktion von Sporen trotz Kultivierung unter exakt denselben Bedingungen beträchtlich (SMITH und SUGIYAMA 1988c). Sowohl der Vorgang der Versporung als auch die Auskeimung sind von vielen Faktoren abhängig, z.B. pH-Wert, a_w -Wert, Temperatur u.v.a.m. Im Inneren der Spore kann BotNT eingeschlossen sein, welches wesentlich hitzestabiler ist als freies oder in vegetativen Zellen befindliches Toxin. Bestrahlung führt bei Sporen zu einem teilweisen Verlust der Hitzestabilität (GRECZ et al. 1967).

2.1.4 Toxine

Das Krankheitsbild des Botulismus wird von den acht Toxinen, die typ- und gruppenabhängig von *C. botulinum* gebildet werden, ausgelöst (SIEGEL und METZGER 1979). Dabei handelt es sich um Exotoxine. Sie werden während der Wachstumsperiode im Protoplasten gebildet und anschließend ins umgebende Medium abgegeben. Es sind acht Botulinum-Toxine bekannt. Davon kann man sieben den Neurotoxinen zuordnen (A, B, C₁, D, E, F und G). Das C₂-Toxin besitzt selbst keine neurotoxischen, sondern cytotoxische Eigenschaften (SEIFERT und BÖHNEL 1995).

2.1.4.1 Bildung und Aufbau

Die Botulinumneurotoxine (BoNT) werden als Einzelstrang-Moleküle intrazellulär produziert (=Protoxin). Sie besitzen in dieser Form eine relativ geringe Toxizität und bilden mit einem Hämagglutinin (HA) und einer nicht-toxischen-nicht-hämagglutinierenden Komponente (NTNH) einen Komplex, der Progenitortoxin genannt wird. Man kann drei Formen unterschiedlicher Molekülgröße unterscheiden: 12S, 16S und 19S. Die toxische Komponente selbst besitzt eine Molekülgröße von 150 kDa (Derivativtoxin,7S) (SAKAGUCHI 1982). Eine Übersicht liefert Abbildung 2.

Toxin		S-Wert	Toxin		S-Wert
Typ	Molekülform		Typ	Molekülform	
A	LL	19	D	L	16
	L	16		M	12
	M	12		S	7
	S	7	E	M	11,6
B	L	16		S	7,3
	M	12	F	M	10,3
	S	7		S	5,9
C	L	16			
	M	12			
	S	7			

	= toxische Komponente
	= atoxische Komponente
	= Hämagglutinin
	= aktivierbare toxische Komponente

Abb.2 vereinfachte Darstellung der Struktur der Botulinumtoxine (SEIFERT und BÖHNEL 1995)

In das zellumgebende Medium gelangen die Progenitortoxine im Zuge einer Zelllysis oder sekretorisch. Voraussetzung für einen Zerfall des Moleküls in seine toxischen und seine atoxischen Komponenten ist ein schwach-alkalisches Milieu (BOROFF und DASGUPTA 1971).

2.1.4.2 Aktivierung

Die Aktivierung („nicking“) des einsträngigen Derivativtoxins erfolgt proteolytisch durch zelleigene Enzyme oder sich im Umgebungsmilieu befindliche Proteasen. So produzieren Typ-E- *C.botulinum* keine spaltenden Enzyme. BoNT E wird nach oraler Aufnahme durch Trypsin, welches sich im Darmchymus befindet, aktiviert (OHISHI und SAKAGUCHI 1979). Gleiches gilt für Typ G-Stämme (SONNABEND et al. 1987).

Dabei entsteht eine schwere Kette (H) mit einem Molekulargewicht von 100 kDa und eine leichte Kette (L) mit 50 kDa. Die beiden Spaltprodukte sind weiterhin durch eine kovalente Disulfidbrücke verbunden (SMITH und SUGIYAMA 1988a).

Die Funktion der auxiliären Proteine ist bei der oralen Intoxikation der Schutz des Derivativtoxins vor widrigen pH-Werten und den Verdauungsenzymen im Magen-Darm-Trakt (SIMPSON 2004). Bei der Aufnahme des Toxins über die Atemwege sind die auxiliären Proteine für die Giftung nicht notwendig, da der pH-Wert weitestgehend dem physiologischen entspricht und proteolytische Enzyme, wie sie im Verdauungstrakt anzutreffen sind, fehlen (PARK und SIMPSON 2003).

2.1.4.3 Der Transport zur Zielzelle und Wirkmechanismen

Nach oraler Aufnahme bzw. Entstehung nach Kolonisation im Magen-Darm-Trakt von Säugetieren, einschließlich des Menschen, muss das Toxin zwei wesentliche Transportwege zurücklegen.

Als Erstes muss es die epitheliale Darmbarriere überwinden, um ins Blut- bzw. Lymphsystem zu gelangen. Es wurden zwei Subkomponenten des Hämagglutinin (HA1 und HA3b) als Bindungsproteine für das Botulinum-Typ-C-Progenitortoxin ermittelt (FUJINAGA et al. 2004). Die Bindung ist Sialinsäure-abhängig und kann am Epithel proximaler Darmabschnitte und an Erythrocyten stattfinden. Dagegen vertreten andere Autoren die These, dass das Toxin selbst binden kann, da ein solitäres Toxin allein den Magen-Darm-Trakt verlassen und Botulismussymptome hervorrufen kann (MAKSYMOWYCH und SIMPSON 1998; MAKSYMOWYCH et al. 1999). SIMPSON (2004) schließt nicht aus, dass es eine HA- und eine Toxin- vermittelte Bindung bzw. Transport gibt.

Man stellte fest, dass das Derivativtoxin und die aktivierte („nicked“) Form zu gleichen Teilen absorbiert und transportiert werden (MAKSYMOWYCH und SIMPSON 2004).

Über das Blutgefäßsystem gelangen die Toxine zum Target. Untersuchungen zum Transport durch endotheliale Barrieren fehlen bislang. Bekannt ist aber, dass BoNT die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Möglicherweise sind unterschiedliche Gefäßstrukturen, wie z.B. tight junctions, im Zentralen Nervensystem mitverantwortlich (SIMPSON 2004).

Der Homologiegrad der Neurotoxine der Typen A, B, C₁, D und E ist mit Ausnahme des Mittelteils der leichten Kette gering (VALLEE und AULD 1990). Dieser phylogenetisch konservierte Teil beschreibt die in den Zielzellen aktive Form des Toxins. Dabei handelt es sich um eine Zink-abhängige Endoprotease. Die Zielzellen sind vor allem cholinerge Nervenendigungen, wo sie die Exozytose der mit Acetylcholin beladenen Vesikel in den synaptischen Spalt verhindern (VALLEE und AULD 1990; SIMPSON 2004; BINZ und RUMMEL 2009; POULAIN et al. 2009).

Eine bloße Erhöhung der Konzentration der Toxine führt zu einer Wirkung an nicht-cholinergen Nervenendigungen, die Norepinephrin, Serotonin oder andere Mediatoren verwenden (HABERMANN und DREYER 1986). Den Autoren zufolge werden Drüsenzellen empfindlich für BoNT, wenn man ihnen experimentell Imitate von entsprechenden Rezeptoren in die Zellmembran einsetzt.

Die Blockade der Funktion der exzitatorischen cholinergen Synapsen führt bei den betroffenen Patienten zu einer schlaffen Paralyse der Skelettmuskulatur.

BURGEN et al. (1949) setzten Anstrengungen daran, den Wirkmechanismus des BoNT zu erforschen. Man wusste schon damals, dass die Wirkung des Acetylcholins gehemmt wird, die Ursache dafür war aber nicht klar. Eine Hypothese war die Hemmung der Bildung des Neurotransmitters.

Der stufenweise ablaufende Prozess auf molekularer Ebene wird wie folgt beschrieben: Es wird angenommen, dass es sich um einen 2-Stufenprozess handelt. Dabei kommt es initial zum Andocken des C-terminalen Endes der schweren Kette (HC_C) des Neurotoxins an ein membranständiges sialinsäurehaltiges Gangliosid. Dieses besitzt eine relativ geringe Affinität und dient der Anreicherung des Toxins an der Membran. Danach interagiert der Komplex mit einem benachbarten hochaffinen Rezeptor, welcher noch nicht eindeutig identifiziert ist. Anschließend kommt es zur Endocytose des BoNT. Im Inneren des Neurons kommt es initiiert durch eine Protonenpumpe zum Einstrom von H⁺- Ionen in das Vesikel und damit zum Abfall des pH-Wertes. Dies führt zu einer Konformationsänderung des Toxinmoleküls und das N- terminale Ende der schweren Kette fungiert als Kanal für den Ausstrom der leichten Kette des Toxins aus dem Vesikel, nachdem die Disulfidbrücke reduziert wurde. Die Targetstrukturen der aktiven Toxine sind sogenannte SNARE-Proteine, die essentiell für die

Fusion und Exocytose von mit Transmittern beladenen Vesikeln sind. Als Zn²⁺-abhängige Endopeptidasen spalten sie diese enzymatisch und machen sie unwirksam. BoNT B, D, F und G spalten VAMP/Synaptobrevin, welche sich an der vesikulären Membran befinden. BoNT A und E greifen das SNAP-25-Protein und Typ G Syntaxin an. Beide sind in die präsynaptische Membran integriert. Typ C ist assoziiert mit Syntaxin und SNAP-25 (SIMPSON 2004; BINZ und RUMMEL 2009; POULAIN et al. 2009).

2.2 Wichtige Erkrankungen des Rindes in großen Milchviehherden

2.2.1 Die Gebärmutter

2.2.1.1 Anatomie und physiologische Aspekte der Motorik an der Gebärmutter

(lat.: *Uterus*, griech.: *Metra*)

2.2.1.1.1 Aufbau

Der Uterus des Rindes besteht nach LEISE (1999) aus den Anteilen Gebärmutterhals (Cervix uteri), Gebärmutterkörper (Corpus uteri) und den beiden Gebärmutterhörnern (Cornua uteri), weshalb man von einem Uterus bicornis spricht. Letztere sind bei den Wiederkäuern charakteristisch widderhornartig gekrümmt. Der histologische Aufbau der Gebärmutterwand ist dreischichtig. Von luminal ausgehend kann man folgende Strukturen ausmachen: Die Gebärmutter Schleimhaut (Endometrium, Tunica mucosa), in der die Gebärmutterdrüsen (Glandulae uterinae) eingelagert sind. Danach folgt die Muskelschicht (Tunica muscularis, Myometrium), welche aus einem Stratum circulare und einem nach abluminal folgenden Stratum longitudinale besteht. Dazwischen eingelagert befindet sich eine große Anzahl von Blutgefäßen (Tunica vasculare). Die dritte Schicht bildet das Perimetrium, welches den peritonealen Überzug des Uterus darstellt (LEISE 1999).

2.2.1.1.2 Uterusmotorik

Die Kontraktilität des bovinen Uterus unterliegt verschiedenen Einflüssen. Dabei spielen humorale, vegetative (Parasympathikus, Sympathikus) und parakrine Mechanismen eine Rolle (KÜNDIG et al. 1990). Daraus resultierend unterliegt die physiologische Uteruskontraktilität dem Einfluss des Sexualzyklus. Aber auch zwischen der longitudinalen und der zirkulären Muskelschicht des Myometriums und bezüglich der topographischen Lage

der Muskelfaser am Uterus selbst gibt es Unterschiede im Kontraktionsmuster (HIRSBRUNNER et al. 2002). Es wurden Untersuchungen der autonomen Innervation des bovinen Myometriums durchgeführt und man konnte nachweisen, dass der Anteil der Rezeptoren für adrenerge Reizleitung an der longitudinalen Muskulatur größer ist als an der zirkulären (TANEIKE et al. 1999). Das bestätigte eine histochemische Untersuchung, in der die Verteilung der adrenergen Nervenendigungen untersucht wurde (WROBEL und KUJAT 1993). Obwohl davon auszugehen ist, dass es im Myometrium des Rindes keine funktionale cholinerge Innervation gibt, da in der vorliegenden Studie Atropin das Kontraktionsmuster der glatten Muskulatur der Uteruspräparate von Schlachtkühen nicht veränderte (TANEIKE et al. 1999), konnte es hingegen bei humanem Myometrium nachgewiesen werden (MORIZAKI et al. 1989). Der zirkuläre Anteil der glatten Muskulatur des bovinen Endometriums enthält in großer Anzahl exzitatorische nonadrenerge, noncholinerge (NANC) Nervenendigungen. Der Transmitter konnte jedoch nicht identifiziert werden (TANEIKE et al. 1999).

Als ein Inhibitor im autonomen Nervensystem des Uterus des Menschen bzw. der Ratte konnte Stickstoffmonoxid (NO) nachgewiesen werden. Es wurde der Einfluss von NO an der Gebärmutter der Frau im schwangeren, nicht-schwangeren und in der Geburt befindlichen Zustand untersucht. Der relative Einfluss des NO nahm in derselben Reihenfolge ab: schwanger > nicht schwanger > in der Geburt befindlich (BUHIMSCHI et al. 1995). Bei Versuchen am equinen Uterus konnte man signifikant höhere Mengen an NO in solchen Uteri nachweisen, die empfänglich für „breeding induced endometritis“ sind. Die Herkunft konnte nicht eindeutig geklärt werden. Einerseits kommen dafür die Epithelzellen des Endometrium in Frage, andererseits konnte insbesondere bei Mastzellen eine erhöhte Aktivität der „inducible nitric oxide synthase“ – Aktivität festgestellt werden (ALGHAMDI et al. 2005).

Bei Uteri von Rindern, die zum Zeitpunkt der Schlachtung unter dem Einfluss eines Corpus luteum standen, konnte nachgewiesen werden, dass NO und mit ihm verwandte Substanzen im bovinen Uterus unter Progesterondominanz keinen Einfluss haben (TANEIKE et al. 1999). Weitere Untersuchungen sind nötig, um beispielsweise den Einfluss dieser Substanzen während verschiedener Zykluszustände bzw. Trächtigkeit nachzuweisen. Letzterer wird von oben genannten Autoren für wahrscheinlich gehalten. GARZA et al. (2003) untersuchten den Effekt von *Clostridium*- Neurotoxin auf die myometriale Aktivität in einem in-vitro-Modell an Biopsien von tragenden Rattenuterie. Sie konnten eine drastische Reduktion sowohl der Amplitude als auch der Frequenz der Kontraktionen nachweisen (GARZA et al. 2003). Burd et al. (2009) untersuchten in einem weiteren Versuch an Biopsien von Gebärmüttern

schwangerer Frauen, die sich zum Zeitpunkt in der Geburt befanden (Wunschkaiserschnitt), den Einfluss von BoNT nach einer oxytocin-induzierten Kontraktion (Abb. 3 und 4). Auch hier konnten eine Reduktion der Frequenz der Kontraktionen sowie eine gesteigerte Relaxation nachgewiesen werden (BURD et al. 2009).

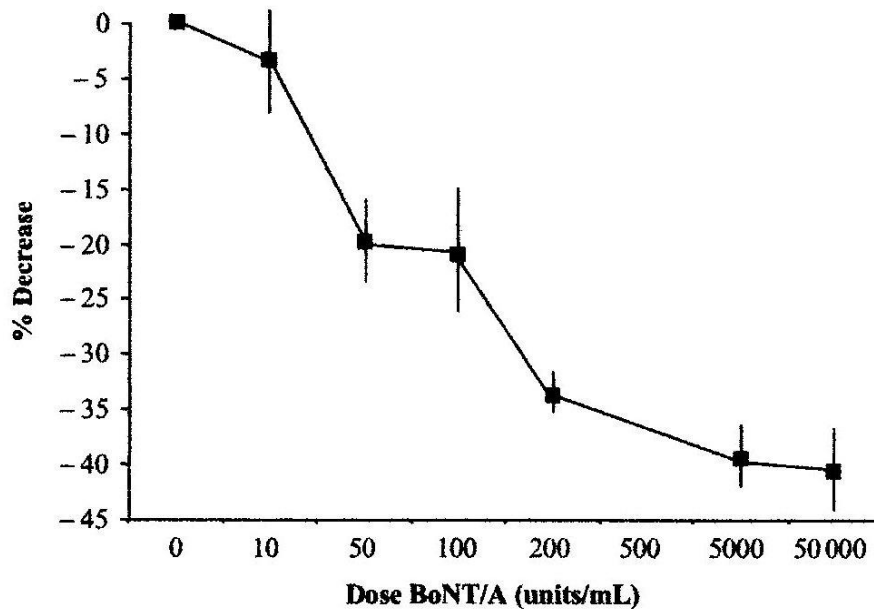


Abb. 3 Dosisabhängige Reduktion der Kontraktion der Uterusproben nach Zusatz von BoNT Typ A aus BURD et al. (2009)

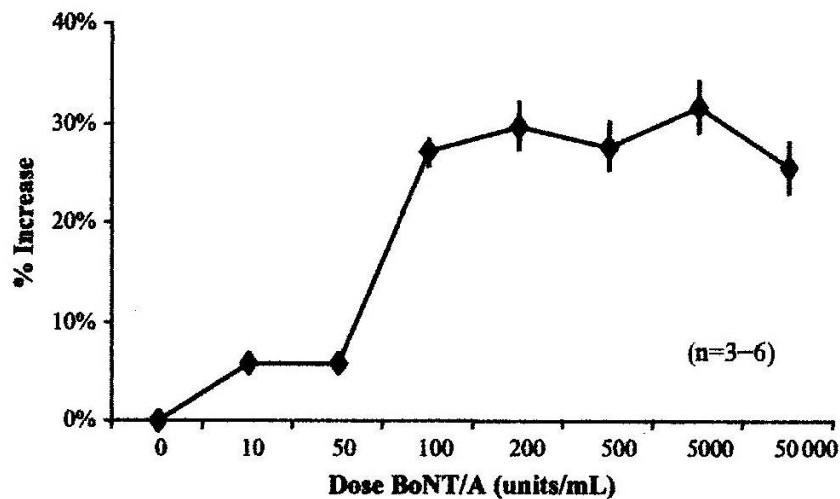


Abb. 4 Dosisabhängige Erhöhung der Relaxation der Uterusproben nach Zusatz von BoNT Typ A aus BURD et al. (2009)

2.2.1.2 Erkrankungen der Gebärmutter

Erkrankungen des Genitaltrakts, insbesondere des Uterus, sind oft bakteriell bedingt und gehören beim Milchrind zu den häufigen und verlustreichen Erkrankungen (ESSLEMONT und PEELER 1993; SHELDON et al. 2006). Mitentscheidend sind dabei Faktoren, die bei Hochleistungskühen im peripartalen Zeitraum zu einer verminderten Immunabwehr führen (KEHRLI, Jr. et al. 1989a; KEHRLI, Jr. et al. 1989b; MALLARD et al. 1998).

Beispielhaft werden eine negative Energiebilanz, der Abfall der Blutkonzentration von Vitaminen und Mineralstoffen und ein massiver Anstieg der Kortisolkonzentration um den Geburtszeitpunkt als Ursachen angesehen (GOFF und HORST 1997; KEHRLI et al. 1999).

Das Erregerspektrum bei Kühen im postpartalem Zeitraum, bis 14 Tage pp, umfasst *Trueperella (T.) pyogenes*, *E. coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella* spp. u.a. (SHELDON et al. 2002; FOLDI et al. 2006). Weiterhin konnten *Clostridium* spp. aus Lochialsekret bzw. entzündlichem Exsudat isoliert werden (DOHMEN et al. 2000; SHELDON et al. 2002).

Man kann vier Formen der Entzündung unterscheiden (SHELDON et al. 2006; LEBLANC 2008):

1. akute puerperale Metritis
2. klinische Endometritis
3. Subklinische Endometritis
4. Pyometra.

2.2.1.2.1. Die akute puerperale Metritis

Bei der (akuten) puerperalen Metritis handelt es sich um eine bakteriell bedingte Entzündung der Gebärmutterwand einschließlich des Endometriums und tiefer liegender Schichten. Charakteristischerweise tritt diese Erkrankung in den ersten 7(-10) Tagen post partum (pp) auf und geht mit einer deutlichen Störung des Allgemeinbefindens einher. Klinische Anzeichen sind neben einer Erhöhung der inneren Körpertemperatur (IKT) und rot-braunem, wässrigem Vaginalausfluss Inappetenz und eine gekrümmte Körperhaltung. Durch eine bakterielle Intoxikation kommt es zu einer Mitbeteiligung des Kreislaufs, wobei der Herzschlag pochend sein kann. Bei der rektalen Untersuchung fällt ein schlaffer, nicht

abgrenzbar in die Bauchhöhle ziehender Uterus auf. Die Kühe zeigen eine herabgesetzte Milchmengenleistung (SHELDON et al. 2006; LEBLANC 2008).

Bei der bakteriologischen Untersuchung können bei betroffenen Kühen häufig *E. coli* und verschiedene Anaerobier aus Uterusproben isoliert werden (DRILLICH et al. 2001). Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer akuten Metritis sind nach DRILLICH (2001) Nachgeburtsverhaltung, Dystokie, mangelnde Haltungs- und Geburtshygiene sowie Stoffwechselstörungen.

2.2.1.2.2. Die klinische Endometritis

Die klinische Endometritis ist charakterisiert durch die Entzündung der Gebärmutterschleimhaut (Endometrium) und tritt definitionsgemäß ab dem 21. Tag nach der Kalbung auf. Das Exsudat ist mukopurulent bis purulent. Die Kühe zeigen keine systemischen klinischen Symptome (SHELDON und NOAKES 1998; LEBLANC et al. 2002). Das Keimspektrum umfasst hauptsächlich *T. pyogenes* und verschiedene synergistisch wirkende Anaerobier. So produziert beispielsweise *T. pyogenes* einen Wachstumsfaktor für *Fusobacterium necrophorum* (SHELDON et al. 2009).

Die Diagnosestellung erfolgt manuell rektal zur Ermittlung einer Asymmetrie der Uterushörner bzw. Vergrößerung der gesamten Gebärmutter einschließlich beider Hörner. Ultrasonographisch kann Inhalt innerhalb des Lumens sichtbar gemacht werden. Zusätzlich dient die Vaginoskopie der Detektion von Exsudat, welches aus der Gebärmutter stammt und durch den äußeren Muttermund in die Vagina gelangt (LEBLANC et al. 2002).

2.2.1.2.3 Die subklinische Endometritis

Es handelt sich bei der subklinischen Endometritis um eine Entzündung des Endometriums, wobei kein Exsudat zu finden ist und die Diagnose nur über eine Vaginalzytologie erfolgt (Gilbert et al 1998). Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Anzahl der neutrophilen Granulozyten gelegt (KASIMANICKAM et al. 2004). Nach einem Vorschlag von SHELDON et al. (2006) leiden Kühe 21-33 Tage post partum bei >18 % Neutrophilen und 34-47 Tage post partum >10% Neutrophilen in der Uteruszytologie an einer subklinischen Endometritis.

2.2.1.2.4 Pyometra

Die Pyometra stellt eine Entzündung der Gebärmutterschleimhaut dar, die mit einer Akkumulation von mukopurulentem bzw. purulentem Inhalt im Uteruslumen einhergeht. Auf einem der Ovarien befindet sich ein aktiver Gelbkörper, wodurch die Cervix verschlossen und kein vaginaler Ausfluss zu beobachten ist. Die Diagnose wird mittels Palpation eines vergrößerten Uterus und der Zuhilfenahme der Ultrasonographie gestellt. Bei letzterem stellt sich ein mit echoreicher Flüssigkeit (Eiter) gefüllter Uterus dar (SHELDON et al. 2006).

2.2.2 Der Magen-Darm-Trakt (MDT)

2.2.2.1 Anatomie und physiologische Aspekte der Motorik am MDT

2.2.2.1.1 Aufbau

Der anatomische Aufbau des Magen-Darm-Trakts wird wie folgt beschrieben: Das Rind besitzt einen mehrhöhligen Magen und zählt aufgrund seiner Verdauungsphysiologie zu den Wiederkäuern. Der dreiteilige Vormagen (Proventriculus) besteht aus den Anteilen Pansen (Rumen), Haube (Netzmagen) und Blättermagen (Omasum). Nachgeschaltet ist der eigentliche Drüsenmagen (Labmagen, Abomasum), der dem einhöhligen Magen der Monogastrier entspricht. Der Pansen nimmt als größtes Kompartiment den gesamten Raum der linken Bauchhöhle ein und ist in charakteristischer Weise in einen dorsalen und ventralen Pansensack bzw. einen dorsalen und ventralen Blindsack eingeteilt. Die kraniale Ausbuchtung wird vom Pansenvorhof (Schleudermagen) gebildet. Dieser befindet sich in direkter Nachbarschaft zur Haube, welche als beutelartiges Organ zwischen Zwerchfell und kranialem Teil des Pansens liegt. Ihm folgt der Blättermagen, welcher eine kugelige Gestalt besitzt und die Größe des Kopfes eines Menschen hat. Zuletzt folgt der Labmagen in der Bauchhöhle, der der Bauchwand aufliegt.

Der histologische Aufbau der einzelnen Abteilungen geht aus ihrer Funktion hervor. So besitzt der Pansen Zotten, die Resorptionseigenschaften haben und Pfeiler, die durch Kontraktion für die Vermischung des Panseninhaltes verantwortlich sind. Der Pansen fungiert als sog. Gärkammer. Die Innenarchitektur des Netzmagens bilden Leisten (*Cristae reticuli*). Sie sind netzartig angeordnet und bilden die Grundlage für die Aufgabe als Separationsmagen, der ausreichend zerkleinerte Nahrungsbestandteile an den Blättermagen weitergibt und gröbere zurück in den Pansen befördert. Im Blättermagen haben die

Buchblätter (*Laminae omasi*) die Aufgabe der Resorption von Elektrolyten und kurzkettigen Fettsäuren. Der Labmagen hat mit seiner Drüsenschleimhaut die Aufgabe der Sezernierung von Salzsäure und Verdauungsenzymen.

Dem Magen-Vormagen-System schließt sich das Darmsystem an.

Der Dünndarm folgt dem Magenpförtner (Pylorus) und gliedert sich in die Anteile Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm) und dem Ileum (Hüftdarm) auf. Der folgende Dickdarm besitzt wiederum drei Abschnitte: Erstens das Cäcum (Blinddarm), zweitens das Colon (Grimmdarm) mit den Abschnitten Colon ascendens bzw. Colon descendens und drittens das Rektum, der sogenannte Enddarm, der in das Verschlussstück Canalis analis (Afterkanal) übergeht. Das Colon bildet beim Rind die sogenannte Colonscheibe.

Der Feinbau der einzelnen Abschnitte unterscheidet sich.

Von außen beginnend ist die erste Schicht die Tunica serosa, welche den peritonealen Überzug darstellt. Dieser schließt sich eine Tunica muscularis an, die ihrerseits in eine longitudinale äußere Schicht und eine circuläre innere Schicht eingeteilt ist. Die Muskelschicht sorgt für die Darmeigenbewegung und damit für den Transport der Ingesta. Nach innen folgt die Tela submucosa, in der Drüsen und Lymphknoten eingelagert sind. Dem Lumen zugeneigt findet man die Tunica mucosa. Im Bereich des Dünndarms sind Darmzotten (Villi intestinales) ausgebildet, die v.a. für die Resorption von Nährstoffen verantwortlich sind. Im Dickdarm sind keine Zotten ausgebildet. Hier wird v.a. Wasser resorbiert.

Das Cäcum und das distale Colon sind als zweite „distale“ Gärkammer weiträumiger als der Dünndarm und der Rest des Dickdarms (VOLLMERHAUS und ROOS 1999).

2.2.2.1.2. Motorik des Magen-Darm-Trakts

Die Motorik des Verdauungsapparates dient in erster Linie dem Vorwärtstransport und der Durchmischung der Nahrungsbestandteile.

FURNESS (2000) führte Versuche am Dünndarm von Meerschweinchen durch und konnte verschiedene Typen von Neuronen nachweisen. Unter anderem fand er heraus, dass die Motorik am Dünndarm zum einen eine intrinsische und zum anderen eine extrinsische Komponente hat. Die intrinsische Komponente kann wie in Abb.5 schematisch dargestellt werden.

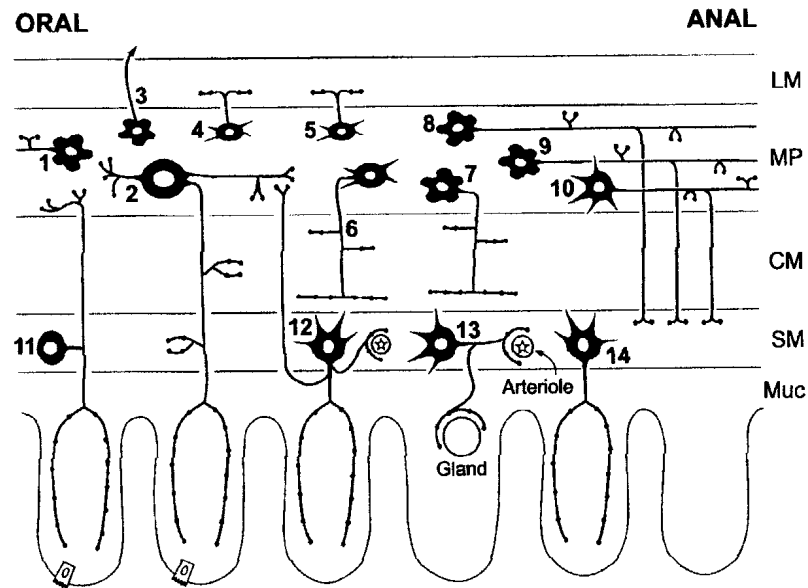


Fig. 1. The types of neurons in the small intestine of the guinea-pig, all of which have been defined by their functions, cell body morphologies, chemistries and projections. 1, Ascending interneuron; 2, myenteric intrinsic primary afferent neuron; 3, intestinofugal neuron; 4, excitatory longitudinal muscle motor neuron; 5, inhibitory longitudinal muscle motor neuron; 6, excitatory circular muscle motor neuron; 7, inhibitory circular muscle motor neuron; 8, descending interneuron (local reflex); 9, descending interneuron (secretomotor reflex); 10, descending interneuron (migrating myoelectric complex); 11, submucosal intrinsic primary afferent neuron; 12, non-cholinergic secretomotor/vasodilator neuron; 13, cholinergic secretomotor/vasodilator neuron; 14, cholinergic secretomotor (non-vasodilator) neuron. The numbers adjacent to the neurons correspond to the numbers in Table 1, which lists each of the neuron types by their functions and provides data on the percentages of their cell bodies in the myenteric or submucosal ganglia and their chemistries. LM, longitudinal muscle; MP, myenteric plexus; CM, circular muscle; SM, submucosal plexus; Muc, mucosa.

Abb.5 Neuronentypen im Dünndarm des Meerschweinchens, nach (FURNESS 2000)

Der Plexus myentericus befindet sich auf der gesamten Länge des Verdauungsapparates zwischen der longitudinalen und der circulären Muskelschicht und innerviert diese motorisch. Dagegen ist der Plexus submukosus in der Submukosa lokalisiert und nur im Bereich des Dün- und Dickdarmes vollständig ausgebildet. Hier sind vornehmlich sekretomotorisch und vasodilatorisch aktive Neuronen lokalisiert.

Tab. 2 Neuronentypen im Darm des Meerschweinchen, mod. nach (FURNESS 2000)

Neuronentypen			Neurotransmitter
<i>Plexus myentericus</i>			
Exzitatorische Motorneurone	zirkuläre	Muskel-	Primärer Transmitter: Ach, Co-Transmitter: TK
Inhibitorische Motorneurone	zirkuläre	Muskel-	Verschiedene Cotransmitter: NO, ATP, VIP, PACAP
Exzitatorische Motorneurone	longitudinale	Muskel-	Primärer Transmitter: Ach, Co-Transmitter: TK
Inhibitorische Motorneurone	longitudinale	Muskel-	Verschiedene Co-Transmitter: NO, ATP, VIP PACAP
<i>Plexus submucosus</i>			
Cholinerge secretomotorische/vasodilatorische Neurone			Primärer Transmitter: Ach
Cholinerge secretomotorische (non-vasodilatorische) Neurone		(non-	Primärer Transmitter: Ach

Abkürzungen: Ach= Acetylcholin, NO = Stickstoffmonoxid, TK = Tachykinin, PACAP = pituitary adenylyl cyclase activating peptide, VIP = Vasoaktives Intestinales Polypeptid, ATP = Adenosintriphosphat

Exzitatorische Motorneuronen verwenden Acetylcholin als primären und Tachykinin als Co-Transmitter. Der Subtyp des Rezeptors ist ein muskarinerger Acetylcholinrezeptor (ONTSOUKA et al. 2010).

Die intrinsische Innervation des Labmagens verhält sich wie folgt: Die longitudinale Muskulatur des Corpus abomasi wird größtenteils durch exzitatorische cholinerge Innervation des Plexus myentericus versorgt (aszendierend und deszendierend). Die circuläre Muskulatur hingegen enthält auch inhibitorische nitrerge Komponenten (deszendierend) (PFANNKUCHE et al. 2002).

Die extrinsische Beeinflussung der Motorik des Verdauungssystems hat drei Bestandteile, und zwar den Vagusanteil, der den oberen Teil der Speiseröhrenmuskulatur innerviert, die sympathische Innervation der Darmmuskulatur, der Sphinkteren und die noradrenerge Innervation der Arterien innerhalb der Darmwand, wodurch es zu einer Vasokonstriktion kommt.

2.2.2.2 Einige Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

2.2.2.2.1.1 Die Diarrhoe beim Milchrind

Durchfallerkrankungen beim Rind können vielfältige Ursachen haben. In Tabelle 3 sind die Mechanismen im Überblick aufgeführt:

Tab. 3 einige häufige Ursachen für Enteritis/Diarrhoe beim Rind, modifiziert nach (DIRKSEN 2002b)

Unspezifisch	Spezifisch	Andere gastroenterale Erkrankung
Verdorbene Futtermittel	Neugeborenendiarrhoe	Pansenazidose
Dysbakteriose/Darmfäulnis	BVD/MD	Inaktivität der Vormagenflora
Psychogene Hypermotorik	Salmonellose	Ruminitis
	Paratuberkulose	Abomasitis
	Enteromykosen	Labmagenverlagerung
	BKF	
	Parasitosen	

Vier verschiedene pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung des Durchfalls beim Rind werden beschrieben.

- ❖ Durchfall aufgrund einer Maldigestion/Malresorption. Charakteristisch ist die mangelhafte Aufschließung bzw. Resorption von Nahrungsbestandteilen und damit eine Erhöhung der Konzentration an osmotisch wirksamen Substanzen im Inneren des Darmlumens.
- ❖ Vor allem durch enterotoxische E. coli kommt es an der Darmschleimhaut CAMP-vermittelt zu einer Umkehr der Osmose und damit zu einer Nettosekretion ins Darmlumen hinein.
- ❖ Aufgrund einer Entzündung der Darmschleimhaut kommt es zu einer Exsudation ins Darmlumen und gleichzeitig zu einer verminderten Resorptionsleistung von Ingestabestandteilen.
- ❖ Die hyperosmotische Diarrhoe stellt eine Erhöhung der Darmmotorik aufgrund nervaler Ursachen (Aufregung, gastroenterale Reize u.a.) dar. Folglich kommt es zu

einer verkürzten Verweildauer der Ingesta. Die Wasserresorptionsrate wird herabgesetzt und die Kotkonsistenz flüssiger (DIRKSEN 2002b).

2.2.2.2.2 Die Labmagenverlagerung (Dislocatio abomasi) nach links

Bei der Labmagenverlagerung nach links handelt es sich um eine nicht infektiöse Erkrankung des Labmagens, die mit einer Verlagerung des Organs zwischen Pansen und linke Bauchwand einhergeht. Charakteristischerweise kommt es zu einer abnormen Füllung des Labmagens mit Gasen. Damit sind die Voraussetzungen für ein Aufsteigen in caudodorsaler Richtung gegeben (DIRKSEN 2002a).

Die Ursachen werden seit Jahrzehnten von zahlreichen Autoren diskutiert. Schon 1961 vermutete Dirksen, dass eine Atonie bzw. eine Hypotonie der Labmagenwand der Verlagerung des Organs vorangeht (DIRKSEN 1961).

SICKINGER (2007) hat in ihrer Arbeit nachweisen können, dass Kühe der Rasse Deutsche Holstein im Vergleich zu Deutschen Fleckvieh in der Labmagenwand einen erniedrigten Gehalt an erregenden Neurotransmittern (Substanz P) und einen erhöhten Gehalt an inhibitorischen Neurotransmittern (Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP)) haben (SICKINGER 2007).

In Gewebeproben aus der Wand von dislozierten Labmägen stammend konnte eine erhöhte Aktivität der NO- Synthase und eine herabgesetzte Sensitivität für Ach nachgewiesen werden (GEISHAUSER et al. 1998).

Die Erhöhung der Konzentration von bakteriellen Endotoxinen kann als Ursache für eine herabgesetzte Labmagenmotilität in Betracht gezogen werden (FÜRLL und KRÜGER 1999). Diese könnten von verschiedenorts stattfindenden Infektionen, wie z.B. Euter oder Uterus, stammen und über den Blutkreislauf verbreitet werden. Auch Pansenfermentationsstörungen, endotoxinbelastetes Futter und eine Belastung des Leberstoffwechsels (Leberverfettung) führen die Autoren als Quellen für die Endotoxine auf.

Körperliche Überkonditionierung und Geburtsstress werden als Prädisposition für Dislocatio abomasi angesehen (FÜRLL et al. 1999). Die Autoren dieser Veröffentlichung ordnen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die linksseitige Labmagenverlagerung dem Fettmobilisationssyndrom zu.

2.2.3 Stoffwechselstörungen und Stoffwechseluntersuchungen

Die Kontrolle des Stoffwechsels der hochleistenden Milchkuh ist aufgrund der verschiedensten Indikationen schon seit vielen Jahren gängige Praxis.

So hat besonders die Bestimmung verschiedener Enzymaktivitäten und Stoffwechselprodukte im Blutserum in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen und ist in den Fokus verschiedener Untersuchungen gerückt (BOSTEDT 1974; ALBRECHT und UNGLAUB 1992; JOHANNSEN et al. 1993; HORVAT und JOVANOVIĆ 1999; FÜRLI 2002; HACHENBERG et al. 2007). Hepatopathien scheinen bei Hochleistungskühen, insbesondere im peripartalem Zeitraum, eine zentrale Rolle zu spielen (JOHANNSEN et al. 1993). Es wird ein Zusammenhang von peripartal überkonditionierten Kühen/Färsen und dem vermehrten Abbau dieser Fettdepots zu Beginn der Laktation aufgrund einer negativen Energiebilanz postuliert (PUSHPAKUMARA et al. 2003; BOBE et al. 2004). Erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren (NEFAs) im Blut können von der Leber nicht verstoffwechselt werden und führen zu einer Leberverfettung/Lipidosis in Verbindung mit der Bildung von Ketonkörpern (Ketose) (PUSHPAKUMARA et al. 2003).

Es werden noch weitere Krankheiten bzw. Symptome dem Fettmobilisationssyndrom zugeordnet, z.B. Gebärparese, Nachgeburtsverhaltung Klauenkrankheiten u.a. (FÜRLI et al. 2002). Kühe mit erhöhten Werten von Ketonkörpern im Blut leiden vermehrt an Fruchtbarkeitsstörungen (PUSHPAKUMARA et al. 2003).

Die Funktionsfähigkeit der Leber kann anhand leberspezifischer Enzyme und einiger Stoffwechselprodukte nachgewiesen werden.

2.2.3.1 Bilirubin

Bilirubin, das in höheren Konzentrationen toxisch wirkt, wird von Leber, Knochenmark und Milz beim Abbau von Hämproteinen gebildet und in der Leber mit Glucuronat verestert. Damit ist es wasserlöslich und wird über die Galle ausgeschieden. Im Plasma liegt das schwer lösliche Bilirubin gebunden an Albumin vor (PETRIDES 1998).

FÜRLI und SCHÄFER (1992) nannten je nach Lokalisation drei wesentliche Ursachen für Hyperbilirubinämien: prähepatisch (v.a. hämolytisch), hepatisch (parenchymatös, toxisch) oder posthepatisch aufgrund einer Gallestauung. Beim Pferd ist seit längerem der Inanitionsikterus, verursacht durch fehlende Futteraufnahme, bekannt (SOVA 1973). Es

wurde nachgewiesen, dass auch beim Rind während der Fettmobilisation gleichsam das Bilirubin und die NEFAs in ihren Serumkonzentrationen ansteigen (FÜRLI und SCHÄFER 1992).

Die Autoren legten den Grenzwert 5 $\mu\text{mol/l}$ fest. Werte darüber gelten demnach als unphysiologisch, obwohl bei fehlender Futteraufnahme die Bilirubinkonzentration bei Rindern bis 10 $\mu\text{mol/l}$ ansteigen kann (FÜRLI und SCHÄFER 1993). Die Art der Futteraufnahme und die Energiebilanz müssen nach Aussage der Autoren mitberücksichtigt werden.

In einer Studie an Kühen, die aufgrund einer Labmagenverlagerung nach rechts oder links in der Klinik für Kleintiere der Freien Universität Berlin stationär behandelt wurden, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Funktionalität der Leber und den Parametern Bilirubin und der Aspartat- Aminotransferase (ASAT) u.a. abgeleitet werden. Im Fokus stand der Einfluss des Leberfettgehalts auf den Heilungsverlauf (STAUFENBIEL et al. 2007).

2.2.3.2 Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Die Glutamatdehydrogenase ist ein Enzym des Aminosäurestoffwechsels sowohl im menschlichen als auch im tierischen Körper und kommt in der Leber, aber auch in Niere und Gehirn vor. In zwei Reaktionsschritten wird durch Fixierung von Ammoniak und anschließender Reduktion Glutamat gebildet (PETRIDES 1998). Sie gilt beim Rind als leberspezifisch (KELLER 1978). Die GLDH ist nur in den Mitochondrien vorhanden. Eine Erhöhung der Aktivität im Serum resultiert meist auf andauernde Alterationen, wie z.B. Degeneration, toxische Einflüsse oder Leberzellnekrose, wobei die Mitochondrien geschädigt werden (HORVAT und JOVANOVIĆ 1999).

2.2.3.3 L-Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)

Bei der GGT handelt es sich um ein membranständiges Enzym an sekretorisch bzw. absorptiv aktiven Zellen. In der Niere findet man die höchsten Aktivitäten, gefolgt von der Leber und den Gallengangsepithelien. Beim Menschen sind auch hohe Aktivitäten im Pankreasepithel und Dünndarm zu finden. Die GGT fungiert u.a. als Transpeptidase. Dabei katalysiert es die

Übertragung des Gamma- Glutamyl- Restes auf Aminosäuren, welche in die Zellen eingeschleust werden (NEMESÁNSKY und LOTT 1985).

Beim Menschen sowie beim Rind wird die Bestimmung der GGT zur Diagnostik von Leber- und Gallenfunktionsstörungen herangezogen (KELLER 1978; NEMESÁNSKY und LOTT 1985).

In einer Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten GGT- Serumwerten und zukünftigen Erkrankungen von Menschen an Cardio- vaskulären Erkrankungen bzw. dem Metabolischen Syndrom aufgezeigt werden (LEE et al. 2007).

In einer weiteren Studie wurde postuliert, dass GGT ein Biomarker für Herz- Kreislauf-Erkrankungen ist und bereits erhöhte Serumwerte innerhalb des Referenzbereichs als Anzeichen herangezogen werden können (TURGUT et al. 2006).

2.3 Einige Aspekte des Immunsystems

2.3.1 Die Akute- Phase- Reaktion

Die Akute- Phase- Reaktion (APR) ist ein unspezifischer Mechanismus des Immunsystems.

Die Akute- Phase- Proteine (APP) sind neben Fieber, Leukozytose u. a. ein Kennzeichen der APR und damit im Immunsystem integriert zur Abwehr eines akuten Stimulus, wie z.B. Gewebeschädigung, Infektion und Entzündung (GRUYS et al. 1993; PETERSEN et al. 2004; PALTRINIERI 2008).

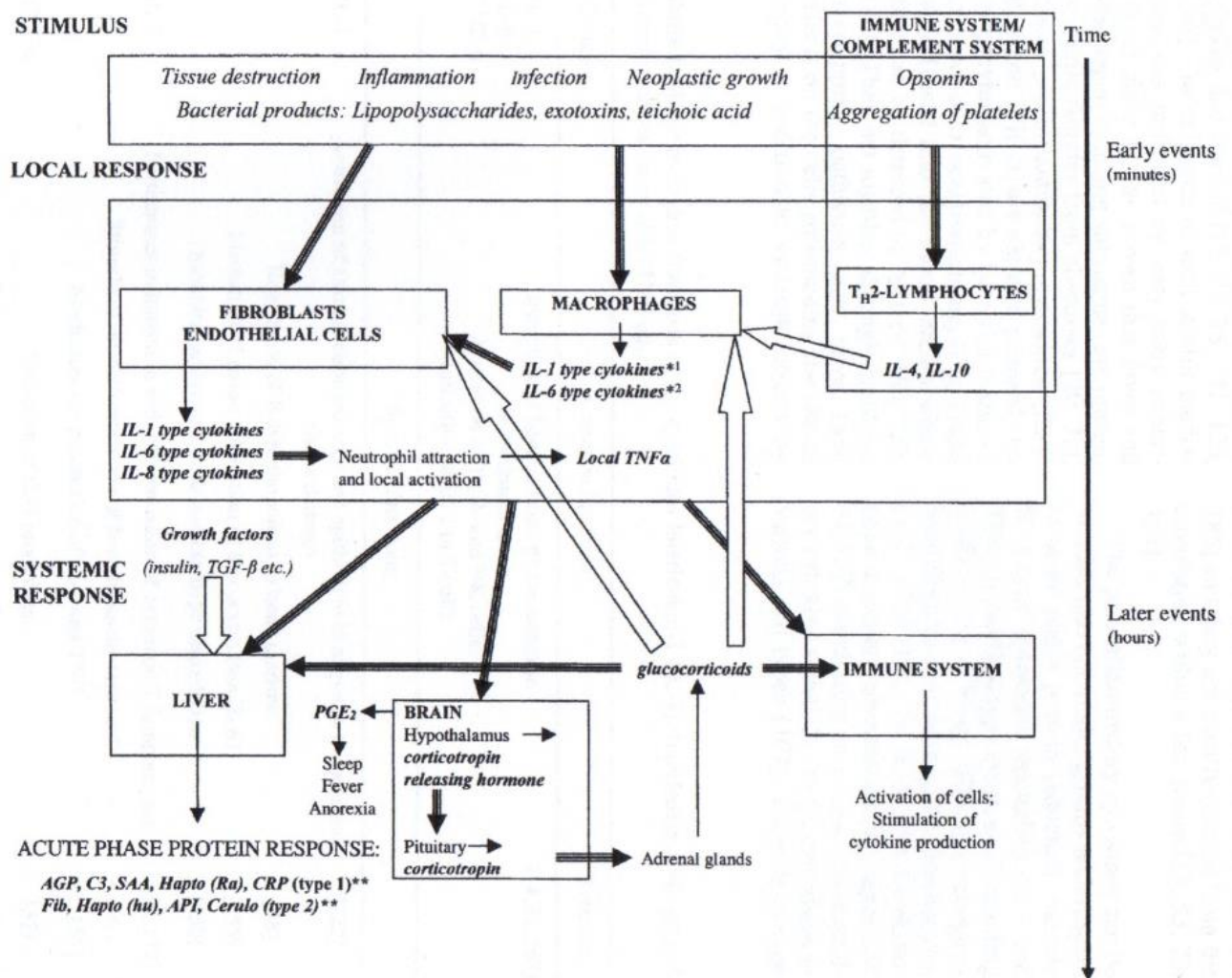


Abb. 6 .Akute- Phase- Reaktion schematisch nach PETERSON et al. 2004

Abbildung 6 zeigt schematisch die ersten Schritte der unspezifischen Abwehr. Schon Minuten nach dem schädigenden Ereignis bzw. der Infektion/Entzündung kommt es lokal zur Ausschüttung von Interleukinen (IL), v.a. IL-1 und IL-6, und Tumornekrosefaktor α (TNF α). Durch diese Gewebshormone bzw. Zytokine kommt es einige Stunden nach dem Stimulus durch zytokin- receptor- assoziierte Genexpression unter Einfluss des Cortisols in der Leber zur Produktion und Freisetzung von bestimmten Proteinen, den APP (BAUMANN und GAULDIE 1994; PETERSEN et al. 2004).

Es wird unterschieden in „positive“ APP (z.B. Haptoglobin, CRP, Laktoferrin u.v.a.m.), deren Konzentration während einer APR zunimmt, und „negative“ APP, deren Konzentration durch Inhibition der Synthese abnimmt. Außer bei der Katze ist Albumin das wichtigste „negative“ APP (PALTRINIERI 2008).

2.3.1.1 Haptoglobin (Hp)

Bovines Hp ist ein Protein und unterscheidet sich im Aufbau vom humanen Hp (ECKERSALL und CONNER 1988). Es handelt sich um ein Makromolekül von mehr als 1000 kD, welches aus 3 Untereinheiten besteht (16, 40 bzw. 67 kDa). Bei dem größten der drei handelt es sich wahrscheinlich um Albumin (GRUYS et al. 1993; PETERSEN et al. 2004). Als weiterer Unterschied zum humanen Hp gilt, dass gesunde Rinder physiologischerweise Hp- Serumkonzentrationen bis 0,1 mg/ml haben (ECKERSALL und CONNER 1988). Ein Anstieg der Serumkonzentration konnte bei verschiedenen septischen Klauenerkrankungen (SMITH et al. 2010), Torsio uteri (SCHONFELDER et al. 2006), schweren puerperalen Metritiden (SMITH et al. 1998; HIRVONEN et al. 1999), Mastitis (NIELSEN et al. 2004), Stress (LOMBORG et al. 2008), Atemwegserkrankungen oder anderen akuten Entzündungen (PETERSEN et al. 2004) beobachtet werden.

Die Funktion des Hp liegt in der Fähigkeit, durch die Bildung stabiler Komplexe freies Hämoglobin zu binden. Auf diese Weise steht den Bakterien Eisen, welches sie zum Wachsen und Vermehren brauchen, nicht zur Verfügung. Es kommt ein bakteriostatistischer Effekt zustande (ECKERSALL und CONNER 1988; PETERSEN et al. 2004; HUZZEY et al. 2009). Für das bovine Hp wurde zusätzlich eine Beteiligung am Lipidstoffwechsel bzw. der Fettleber herausgestellt (PETERSEN et al. 2004).

Niedrige Konzentrationen oder die Abwesenheit von Hp im Serum können aus einer hämolytischen Krise resultieren und dadurch zu Fehlinterpretationen führen (ECKERSALL und CONNER 1988; PETERSEN et al. 2004).

2.3.1.2 C- reaktives Protein (CRP)

Schon 1930 wurde CRP beim Menschen in Serumproben von Patienten mit einer Pneumokokken- Infektion nachgewiesen. Es hat die Eigenschaft, an dessen Polysaccharid C-Fraktion zu binden und hat danach seinen Namen erhalten (ECKERSALL und CONNER 1988; CLYNE und OLSHAKER 1999).

CRP ist ein Pentamer aus der Familie der Pentraxine, wobei die identischen Untereinheiten nicht kovalent gebunden sind. Es besitzt die Fähigkeit, mit Molekülen im Gewebe (z.B. Lecithin, Sphingomyelin) oder mit Oberflächenstrukturen von Bakterien oder Pilzen eine Calcium -vermittelte Bindung einzugehen. Seine Funktion ist dabei nicht eindeutig geklärt. Es aktiviert die Komplementreaktion und scheint eine Rolle bei der Opsonierung von

Infektionserregern (Pilze, Bakterien) und Zelldetritus zu spielen. CRP reagiert schnell mit einer Erhöhung der Konzentration und fällt schnell auf ein niedriges Niveau zurück. Es ist diesbezüglich anderen labordiagnostischen Methoden wie der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit überlegen (CLYNE und OLSHAKER 1999).

Im Gegensatz zum Menschen und anderen Tierarten zählen einige Autoren CRP beim Rind nicht zu den APP (GRUYS et al. 1993). Im Serum von Rindern und anderen Spezies ist unter physiologischen Verhältnissen ein niedriger Gehalt an CRP vorhanden. Außer beim Rind steigt die Konzentration in anderen Spezies bei entzündlichen Prozessen schnell und stark an. Demgegenüber haben EMMANUEL et al. (2008) CRP und andere APP im Serum von Milchkühen bestimmt, die mit einer erhöhten Kraftfuttermenge gefüttert wurden. Sie konnten unter anderem einen Anstieg der CRP- Konzentration feststellen und nehmen an, dass sich unter diesen Umständen die Zahl der Gram- negativen Bakterien im Pansen erhöht und es zu einer Freisetzung von Lipopolysacchariden kommt. Diese wirken als Stimulus für die Produktion von CRP (EMMANUEL et al. 2008; ZEBELI et al. 2010). Schroedl et al. konnten in einer Untersuchung feststellen, dass die Darmflora des Rindes einen Einfluss auf die Serumkonzentration von APP besitzt. So sind die Keimzahlen von *Enterobacteriaceae* und *C. perfringens* negativ mit der Serumkonzentration von CRP korreliert. Damit kann das CRP beim Rind zu den negativen APP gezählt werden (SCHROEDL et al. 2014).

Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass CRP gut als Indikator für die Tiergesundheit in Milchviehherden genutzt werden kann. Sowohl Infektionskrankheiten als auch Stress bzw. Fehler im Haltungsmanagement führen zu einer Erhöhung des Serum- CRP (LEE et al. 2003). Die Passage von CRP durch die Darmschranke nach Kolostrumaufnahme kann durch die gleichzeitige orale Gabe eines Präbiotikums (Laktulose) erhöht werden. Dabei konnte gleichzeitig eine höhere bakterizide Wirkung des CRP gegen *Morganella morganii* festgestellt werden (SCHROEDL et al. 2003).

In der Humanmedizin hat sogenanntes highly sensitive CRP (hs- CRP) Bedeutung in der Diagnostik von Herz- Kreislauf- Erkrankungen erlangt. Es kommt bereits zu einem starken Anstieg des hs- CRP bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose besitzen, z.B. an deren Coronar- Arterien, bevor klinische Anzeichen auftreten. CRP als früher diagnostischer Parameter wird in der Prävention solcher Erkrankungen in Zukunft eine größere Rolle spielen (MORA et al. 2009; CORRADO et al. 2010).

Weiterhin wird CRP zur Unterscheidung von bakteriellen und viralen Infektionen herangezogen, da Virusinfektionen nicht mit einem Anstieg der CRP- Konzentration im Blutplasma einhergehen (v.a. Pneumonien und Meningitiden) (PETERSEN et al. 2004).

2.3.1.3 Laktotransferrin (LF)

LF ist ein Glycoprotein und gehört zur Familie der Transferrine. Es wurde erstmals in Milch entdeckt und deshalb Laktotransferrin genannt. Es besitzt die Fähigkeit, Eisen- III- Ionen zu binden und zu transferrieren. Die Produktion von LF findet in neutrophilen Granulozyten und exokrin aktiven Zellen (Digestionstrakt, Urogenitaltrakt, Tränendrüsen, Milchdrüse) statt (WARD et al. 2005; ADLEROVA et al. 2008).

Die Konzentration von LF steigt bei vielen Entzündungsreaktionen, v.a. am Ort der Entzündung an, und wird deshalb von verschiedenen Autoren als APP bezeichnet (ADLEROVA et al. 2008).

Bakterienwachstum wird durch LF gehemmt. Diese Wirkung erfolgt zum einen im Sinne einer Bakteriostase, da durch den Entzug von für die Bakterien essentielles Eisen der Stoffwechsel der Bakterien inhibiert wird. Zum anderen wirkt es bakterizid, indem es direkt an Bakterienzellen andockt, die Permeabilität der Zellmembran erhöht und damit zum Untergang der Bakterienzelle beiträgt. Außerdem kann es die Biofilmbildung, die ein Virulenzfaktor von zahlreichen pathogenen Bakterien darstellt (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*), hemmen (WARD et al. 2005).

Laktotransferrin wirkt viruzid gegen RNA- und DNA- Viren, was für Rotaviren, das Respiratorische Synzytial Virus, Herpes- und HI- Viren nachgewiesen ist. Es behindert das Virus dabei, in die Wirtszelle einzudringen, indem es den Rezeptor blockiert oder direkt das Viruspartikel bindet (VAN DER STRATE et al. 2001).

2.3.2 Die Immunglobuline- humorale Immunantwort

Immunglobuline (Antikörper) sind Glykoproteine, die von Plasmazellen gebildet werden. Plasmazellen entwickeln sich nach Antigenkontakt aus Vorläufer- B- Lymphozyten.

Es gibt bei den Säugetieren fünf verschiedene Klassen Immunglobuline: IgG, IgA, IgM, IgD und IgE.

Sie bestehen grundsätzlich aus je zwei leichten und schweren Polypeptidketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Jede der Ketten hat ein C- und ein N- terminales Ende.

Es gibt zwei allgemeine Eigenschaften der Antikörper. Zum einen binden sie Antigene und zum anderen binden sie an Zellen bzw. Strukturen des Wirtes. Beispielfähig seien phagozytose- befähigte Zellen oder Komponenten des Komplementsystems genannt.

IgG: Sie sind mit ca. 75% die größte der Ig- Klassen. Sie sind gleichermaßen im extra- und intravasalem Raum zu finden und stellen die wichtigsten Ak der sekundären Immunantwort dar. Antitoxine gehören ebenfalls in die Klasse. Die Halbwertszeit des IgG- Moleküls beträgt ca. 20 Tage.

IgM: Diese Ak- Klasse ist vorrangig im Gefäßraum zu finden und spielt in der frühen Abwehr von Infektionserregern eine Rolle. Diese Erreger haben dann meist eine komplexe antigene Struktur. Die Halbwertszeit für IgM beträgt ca. 10 Tage (TURNER und OWEN 1995).

2.3.2.1 Immunglobuline gegen *C. botulinum*- Neurotoxin

Das Immunsystem ist in der Lage, gegen verschiedene Epitope von BoNT Antikörper zu bilden, von denen einige toxin-neutralisierend sind (SESARDIC et al. 2004). In der Humanmedizin können toxin- neutralisierende Antikörper zu einem antikörpervermittelten Therapieversagen führen, z.B. bei der Therapie von Dystonien bzw. Muskelüberaktivitätssyndromen (DRESSLER 2003; SESARDIC et al. 2004). Bei Versuchen an Nerzen und Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass die Stärke der Immunantwort (gemessen an der Höhe der messbaren Antikörpertiter) abhängig ist von der Toxinmenge (verschiedene Verdünnungsstufen), der ein Individuum ausgesetzt wird (KOLBE und COE CLOUGH 2008). Der Goldstandard für den Nachweis solcher Antikörper ist der Maus- Bioassay, wofür eine große Anzahl an Versuchstieren notwendig ist (DRESSLER 2003; SESARDIC et al. 2004). Mittels eines ELISA konnten bei Rindern aus verschiedenen Herden in Australien Antikörper gegen BoNT Typ C bzw. D nachgewiesen werden (GREGORY et al. 1996). Dabei konnten sie zum einen bei mittels bivalenten Toxoid-Vakzinen (anti *C. bot.* Typ C und D) geimpften Tieren Antikörper nachweisen (bei annähernd 100 %). Zum anderen besaßen auch Rinder aus an Botulismus erkrankten Herden, die die Krankheit überlebten, Antikörper gegen BoNT Typ C und D (GREGORY et al. 1996).

In einer Untersuchung konnten bei dänischen Kühen, die mittels einer Toxoid- Vakzine in verschiedenen Impfschemata vakziniert wurden, signifikant höhere Antikörpertiter gegen *C. botulinum* Typ C und D nachgewiesen werden, und zwar verglichen mit einer

Kontrollgruppe. Weiterhin konnten bei geimpften Rindern signifikant weniger freies BoNT bzw. Sporen von *C. botulinum* im Kot nachgewiesen werden (KRUGER et al. 2013b).

Die Equine Grass Sickness tritt sporadisch bei Pferden auf. Die Ätiologie ist nicht geklärt. Jedoch wird eine Beteiligung von *C. botulinum* Typ C vermutet. Ein hoher Antikörpertiter gegen BoNT C scheint die Tiere vor einer Infektion zu schützen (HUNTER und POXTON 2001; MCCARTHY et al. 2004).

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Tiermaterial

Für die vorliegende Studie wurden Blutproben von Kühen aus 73 Bestandsbesuchen in 64 Großbetrieben, die in Ostdeutschland liegen, verwendet. Es wurden nur klinisch gesunde Kühe in die Probenentnahme einbezogen. Die Auswahl der Tiere erfolgte unabhängig ihres Alters. Jeweils 10 Tiere aus den 4 folgenden Laktationsstadien wurden beprobt, das Substrat gepoolt und zur Untersuchung gebracht:

- 1- Trockensteher
- 2- 1. Woche pp
- 3- 3.-5. Woche pp
- 4- 15.-18. Woche pp

Die Häufigkeit des Auftretens von verschiedenen Krankheiten und Erkrankungskomplexen wurde mittels Fragebogen ermittelt.

3.2 Methoden

3.2.1 Blutuntersuchungen

3.2.1.1 Entnahme und weitere Verarbeitung der Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte aus der V. coccygea mediana mittels steriler Einmalkanüle, Lithium-Heparin-Monovetten für die Blutgasanalyse, EDTA-Röhrchen zur Bestimmung der hämatologischen Parameter und APP sowie Serumröhrchen ohne Antikoagulanzen zur Bestimmung verschiedener blut- chemischen Parameter.

Die Proben wurden im Labor der Klinik für Kleintiere weiterverarbeitet. Die EDTA-Einzelblutproben wurden zunächst 10- 15 Minuten geschwenkt. Anschließend wurden jeweils 250 µl jeder Einzelprobe zu einer Poolprobe der jeweiligen Gruppe zusammengeführt

Die Gewinnung des Serums bzw. Plasmas erfolgte nach einer zweistündigen Ruhezeit durch Zentrifugieren des Serum- Probenröhrchens/ EDTA- Röhrchens mittels einer Zentrifuge bei 4°C und 3000 x g für 10 Minuten. Anschließend wurden das Serum und das Plasma in separate Röhrchen dekantiert. Aus den Einzelproben der jeweiligen Untersuchungsgruppe (Laktationsstadium) wurden Aliquote entnommen und zu einer Poolprobe in ein 10 ml-Röhrchen überführt. Danach erfolgte eine Lagerung bei 4°C bis zur weiteren Verwendung. Eine weitere Portion jeder Plasma- Pool- Probe wurde bei -22 °C tiefgefroren und in regelmäßigen Abständen zum Institut für Bakteriologie und Mykologie der Universität Leipzig versandt.

3.2.1.1.1 Die Hämatologische Untersuchung

Die hämatologische Untersuchung wurde am Tag der Probenentnahme im klinikeigenen Labor durchgeführt.

Tab. 4 Hämatologische Parameter

Parameter	Analysemethode
Hämoglobin	Blutzellzählgerät, NOVA Celltrak 12
Hämatokrit	
Erythrozyten	
Leukozyten	
Thrombozyten	

3.2.1.1.2 Bestimmung der blut- chemischen Parameter

Die Methoden der Bestimmung der blut- chemischen Parameter sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5 Übersicht blut- chemische Parameter

Parameter	Analysemethode
ASAT	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
CK	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
AP	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
Proteine	Biuret- Methode ¹⁾
GLDH	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
GGT	Nach PERSIJN u. v. d. SLIK ¹⁾
Gallensäuren	Veterinärmedizinisches Labor Ludwigsburg
Glucose	Hexokinase kinetisch ¹⁾
BHB	nach DARGEL ¹⁾
Laktat	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
Cholesterol	Veterinärmedizinisches Labor Ludwigsburg
Bilirubin	DPD- Methode ¹⁾
Kreatinin	Optimierte Standardmethode ¹⁾²⁾
Harnstoff	n. NEUMANN u. ZIEGENHORN ¹⁾
Selen	Veterinärmedizinisches Labor Ludwigsburg
Eisen	AAS ³⁾
Kupfer	AAS ³⁾
Zink	AAS ³⁾
Magnesium	AAS ³⁾
Calcium	AAS ³⁾
Phosphat	Molybdat- Reaktion ¹⁾
Natrium	AAS ³⁾
Kalium	AAS ³⁾
Chlorid	Potentiometrie ⁴⁾

¹⁾ Hitachi 704 Automatic Analyzer

²⁾ nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie

³⁾ Atomabsorptionsspektrometrie (PU 9200 atomic absorption spectrophotometer, Philips)

⁴⁾ Synchron EL-ISE Electrolyte Sys., Beckmann

3.2.1.1.3 Blutgasanalyse im venösen Blut

Die Blutgasanalyse wurde mit Hilfe des automatischen Blutgasanalysesystems ABL5 der Firma Radiometer Copenhagen (Denmark) im Labor der Klinik für Kleintiere der Freien Universität Berlin durchgeführt. Es erfolgte die Messung jeder einzelnen Probe. Anschließend wurde der Mittelwert für die jeweiligen Gruppen gebildet, was dem Poolwert entspricht.

Tab. 6 Blutgasanalyse

Parameter	Analysemethode
pH- Wert	Blutgasanalysator ABL 5, Radiometer Copenhagen
pCO ₂ (Kohlendioxid- Partialdruck)	
pO ₂ (Sauerstoff- Partialdruck)	
SBK (Standardbikarbonat)	
BE (Base- Excess)	

3.2.1.1.4 Bestimmung der Akute- Phase- Proteine Laktoferrin, C-reaktives Protein und Haptoglobin im Blut

Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), Haptoglobins (Hp) sowie Laktoferrins in den Blutplasmen erfolgte mittels ELISA, wie von Schrödl (2003, 2009) im Detail beschrieben.

Schroedl W, Jaekel L, Krueger M. C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. J Dairy Sci, 2003, 86: 3313-3320.

Schrödl W. Interaktion zwischen der intestinalen Mikrobiota und unspezifischen sowie spezifischen Effektorproteinen bei Milchkühen unter besonderer Berücksichtigung von *Clostridium botulinum*. Habil.-Arbeit, Universität Leipzig, 2009.

3.2.1.1.5 Ermittlung von Antikörper gegen Kulturüberstandsantigen (KÜAg) von *C. botulinum* aus Blutplasma

Die Detektion von Antikörpern gegen KÜAg von *C. botulinum* erfolgte mittels laboreigenem ELISA im Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig nach folgendem Protokoll:

Kulturüberstandsantigen (KÜAg) von *C. botulinum* wurde aus Botulinumneurotoxin-positiven Kulturüberständen der Toxovare A, B und E sowie C und D hergestellt. Es erfolgte eine anaerobe Kultivierung über fünf Tage in RCM (reinforced clostridial medium) mit anschließendem Zentrifugieren bei 2200 x g über 30 Minuten. Den zellfreien Kulturüberständen (KÜ) wurden im einwöchigen Abstand viermal Formalin zu einer Endkonzentration von 0,15 % zugegeben. Die Reaktionstemperatur betrug 37°C. Die KÜ wurden gegen PBS nach Dulbecco (pH 7,35) bei 12 kDa dreimal dialysiert und danach bei 50 kDa mittels Zentrifugalfiltration (VIVASPIN, Sartorius Stedim Biotech GmbH, Göttingen, Germany) eingengt. Die Proteinbestimmung erfolgte mittels Bio-Rad Protein Assay nach Angaben des Herstellers (Bio-Rad, München, Germany).

Die relativen Antikörperkonzentrationen (IgG und IgM) gegen KÜAg von *C. botulinum* Typ ABE und Typ CD in den bovinen Plasmaproben wurden mittels indirektem ELISA bestimmt. Die Blutplasma

proben wurden 1:10 in Probenpuffer (100 mM Tris-HCl [pH 7,35], 10 mM EDTA, 0,1% BSA, 20% RCM, 2% Hefeextrakt, 1% Tween 20) verdünnt und mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur vorinkubiert.

Für den ELISA kamen 96-Kavitäten-ELISA-Platten (F-Form, hohe Proteinbindungskapazität, Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen, BRD bzw. von Costar®, Corning Inc., Acton, Massachusetts, USA) zur Anwendung. Die Platten wurden pro Kavität mit 100 µl KÜAg von *C. botulinum* der Typ-Gruppe-ABE oder der Typ-Gruppe-CD (1 µg je Typ-Gruppe pro ml 0,1 M NaHCO₃-Aqua bidest.-Lösung) bzw. zur Kontrolle unspezifischer Antikörperfestphasenbindungen mit 1 µg/ml RCM-Antigen (Formalinbehandlung, Dialyse und Einengung s. oben) beschichtet. Es erfolgte danach eine Inkubation bei Raumtemperatur (RT) über eine Stunde auf einem Mikrotiterplatten-Horizontalschüttler bei 500 rpm (MTP-HS). Die Mikrotiterplatten wurden daraufhin mit Waschpuffer (PBST: PBS mit 0,1% Tween 20) unter Anwendung eines 12-Kanal-Waschkammes (Nunc-Immunowash®, Nunc GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany) zweimal gewaschen. Je Kavität wurden 100 µl 1 % bovines Casein in 0,9 % NaCl-Lösung zugegeben und 30 Minuten bei RT auf dem MTP-HS (500 rpm) inkubiert. Danach erfolgte die Zugabe der verdünnten Proben (s. oben) zu 10 µl je

Kavität und eine einstündige Inkubation bei RT (MTP-HS, 500 rpm). Die Testplatten wurden danach viermal mit PBST (s. oben) gewaschen und daraufhin 100 µl je Kavität IgG (Kaninchen)-anti-bovines IgG(Fc-Fragment) konjugiert mit Meerrettichperoxidase (Dianova GmbH, Hamburg, Germany, Verünnung 1:10000) bzw. IgG (Schaf)-anti-bovines IgM konjugiert mit Meerrettichperoxidase (Bethyl Laboratories Inc., Montgomery, Texas, USA, Verdünnung 1:20000) zugegeben. Die Verdünnung der Konjugate erfolgte in folgender Lösung: 10 mM Tris-HCl [pH 7,35], 0,9 % NaCl, 0,1% bovines Casein, 0,1% BSA, 0,2 % Hefeextrakt, 10% RCM, 0,1% Tween 20. Nach einer einstündigen Inkubation bei RT auf dem MTP-HS (500 rpm) wurden die Testplatten viermal mit PBST gewaschen und danach 100 µl je Kavität colorimetrisches Substrat (1 mM 3,3',5,5' - Tetramethylbenzidin und 3 mM H₂O₂ in 0,2 M Citratpuffer, pH 4,0) zugegeben. Nach 10 Minuten Inkubation bei RT erfolgte die Zugabe von 50 µl je Kavität 1 M H₂SO₄ und dem folgte die sofortige Messung der optischen Dichte (OD) bei 450 nm mittels Mikrotiterplatten-Photometer (Anthos ht III, Anthos Mikrosysteme GmbH, Krefeld, Germany).

Die einzelnen Reagenzien wurden von Sigma-Aldrich, Fluka oder Merck (Germany) bezogen. Für die Berechnung der relativen Antikörperkonzentrationen (relative ELISA-Einheiten je Milliliter, REE/ml) wurden von allen Proben-OD-Messwerten die jeweiligen OD-Kontrollwerte (RCM als Antigen) abgezogen und dieser Differenzwert mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

3.2.2 Entnahme und Untersuchung des Harns

Die Harngewinnung wurde wie folgt durchgeführt: Entweder durch Massage der Kühe ventral der Vulva und Auffangen des daraufhin abgesetzten Harns.

War dies nicht möglich, erfolgte die Harnentnahme mittels eines Uteruskatheters nach Breslau, welcher in die Harnröhre der Probandinnen eingeführt wurde.

Die Harnproben wurden ebenfalls entsprechend der Untersuchungsgruppen 1-4 gepoolt. 6 ml einer jeden Einzelprobe wurde zu einer Poolprobe zusammengeführt. Die Analyse erfolgte im Labor der Klinik für Kleintiere der Freien Universität Berlin.

Tab. 7 Netto- Säure- Basen- Ausscheidung (NSBA)

Parameter	Analysemethode
pH- Wert im Harn	pH- Meter, Mikroprozessor pH- Meter WTW
Bases	Titration nach Kudas (1965)
Acids	
NH ₄ ⁺ (Ammonium)	
B/A- Quotient	

3.2.3 Statistische Methoden

Die Analyse der Datenmenge wurde mit dem Statistikprogrammpaket „Statistical Package for the Social Sciancis SPSS Version 13“ (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11 th floor Chicago, Illinois 60606) durchgeführt.

Zur Erstellung von Abbildungen wurde das Computerprogramm Ecxl (2007) verwendet.

3.2.3.1 Auswertung Krankheiten, Herdengröße und Herdenmilchleistung

Der Vergleich der Häufigkeit des Auftretens der Krankheiten sowie die statistische Beurteilung der Beziehung der Bestandsgröße und der Herdenmilchleistung im Vergleich zu den Antikörpernachweisen erfolgte mittels Chi²- Test nach PEARSON.

Das Merkmal Bestandsgröße wurde dafür anhand der Quartile in 4 Gruppen eingeteilt:

1. bis 311 Tiere
2. 312 bis 545 Tiere
3. 546 bis 852 Tiere
4. ab 852 Tiere.

Alle Gruppen wurden jeweils miteinander und mit dem Antikörpernachweis verglichen.

Auf die gleiche Weise wurde das Merkmal Herdenmilchleistung mit dem Antikörpernachweis verglichen.

Die sich aus den Quartilen der Herdenmilchleistung ergebenden Gruppen sind nachfolgend aufgeführt:

1. bis 8225 kg
2. 8225 bis 8700 kg
3. 8700 bis 9374,5 kg
4. ab 9374,5 kg.

Für die Chi²- Tests wurden die Bestände bezüglich des Antikörper-Status wie folgt eingeteilt:

Ak positiv, wenn in mindestens einem der 4 LS ein Antikörpertiter nachweisbar war

Ak negativ, wenn in keinem der 4 LS ein Antikörpertiter nachweisbar war.

3.2.3.2 Auswertung der Stoffwechselfparameter und der APP

Bei den APP und den Stoffwechselfparametern wurde zunächst mit dem Test nach Kolmogorov- Smirnov auf das Vorliegen der Normalverteilung getestet.

Bei den Stoffwechselfparametern wurde die zwei- faktorielle Varianzanalyse mit dem Merkmal „Ak- Bestandsbefundung“ als ersten und dem „Laktationsstadium“ als zweiten Faktor durchgeführt. Die Mittelwerte und die Standardabweichung der Stoffwechselfparameter sind angegeben.

Bei den APP wurde der U-Test nach MANN und WHITNEY durchgeführt. Hier ist der Median angegeben.

Da einige Stoffwechselfparameter Abweichungen von der Normalverteilung aufzeigten, wurde bei denen der U-Test nach MANN und WHITNEY zusätzlich durchgeführt.

Die Ergebnisse sind im Anhang aufgeführt.

Es wurden zur Berechnung die zur Verfügung stehenden Werte der untersuchten Poolproben (Laktationsstadium 1 bis 4) herangezogen.

Das Signifikanz- Niveau wurde auf mindestens $p \leq 0,05$ festgelegt. Daraus folgt: $p > 0,05$ nicht signifikant, $p < 0,05$ signifikant, $p \leq 0,001$ hoch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Es wurden Blutproben aus insgesamt 73 Bestandsbesuchen in ostdeutschen Milchviehbetrieben untersucht. Die Verteilung der Bundesländer ist in Abbildung 7 aufgeführt.

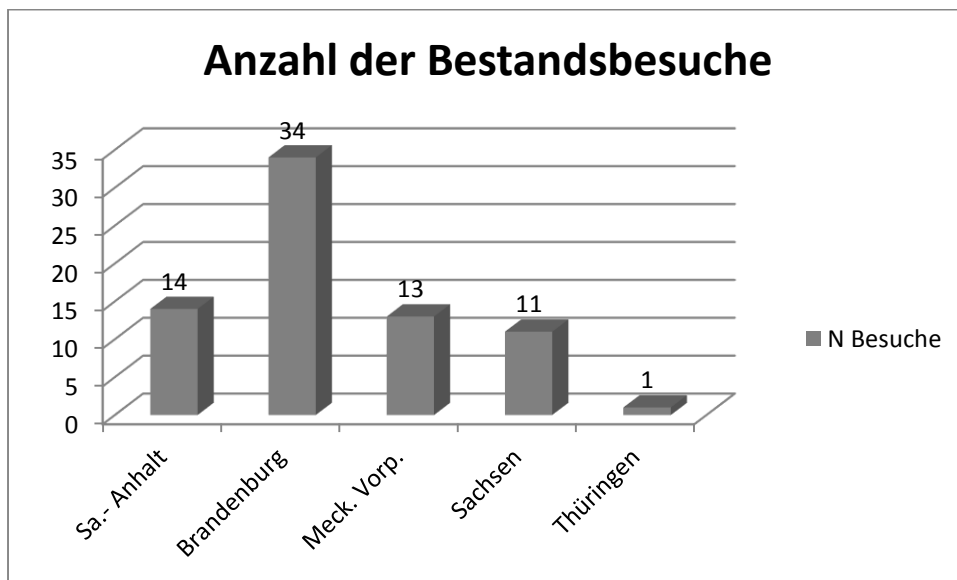


Abb. 7 Verteilung der Bundesländer der untersuchten Bestände

Das Kriterium Bestandsbefundung hinsichtlich Vorhandenseins eines Antikörpertiters gegen *C. botulinum* wird folgendermaßen beschrieben: Ein Bestand, und damit alle Laktationsstadien, werden als Bestandsbefundung Ak- positiv bezeichnet, sobald mindestens in einer Probe (eines der 4 Laktationsstadien) ein Antikörpertiter > 0 festgestellt wurde. Damit ergibt sich die in Abbildung 8 dargestellte Häufigkeitsverteilung:

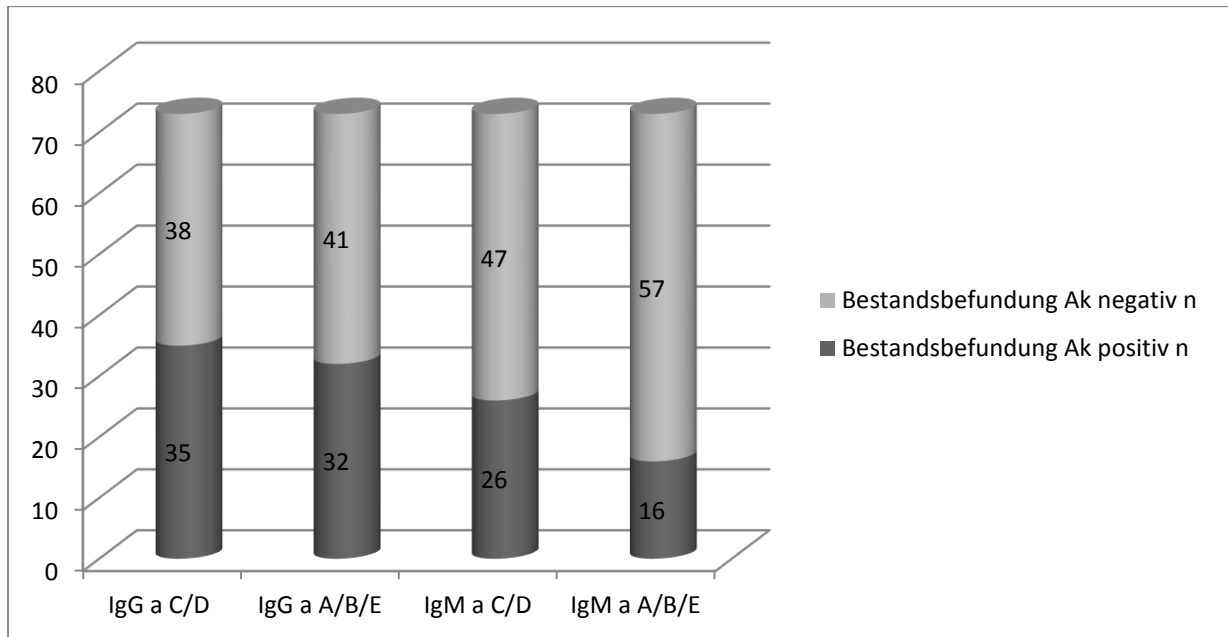


Abb. 8 Häufigkeit der Bestandsbefundung Ak-positiv bzw. Ak-negativ

4.2 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis gegen *C. botulinum* und ausgewählten Krankheiten/Krankheitskomplexen in Milchviehbeständen

4.2.1 Beziehung zwischen dem IgM- anti-*C.botulinum*- Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Beim Vergleich des Vorkommens von IgM- anti-*C.botulinum*- Typ C/D-Antikörpern im Blutserum mit dem Auftreten von Krankheiten/ Krankheitskomplexen lassen sich folgende Zusammenhänge darstellen: Puerperalstörungen traten häufiger auf, wenn auch IgM- anti *C.botulinum* Typ C/D im Bestand nachweisbar waren (Tab. 8).

Endometritis kommt tendenziell häufiger in Beständen vor, die Antikörper IgM- anti *C.botulinum* Typ C/D besitzen (Tab. 8).

Tab.8 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D- Antikörpern zu Endometritis/Puerperalstörungen in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Puerperalstörungen	
	nein	ja
n Ak negativ	32	13
n Ak positiv	12	14
(Chi² Test) p	0,04	

Fortsetzung Tab. 8

<u>Antikörpertiter</u>	Endometritis	
	nein	ja
n Ak negativ	24	20
n Ak positiv	8	18
(Chi² Test) p	0,05	

4.2.2 Beziehung zwischen dem IgM- anti-*C.botulinum*- Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Puerperalstörungen treten den Berechnungen zufolge häufiger in Beständen auf, in denen die Rinder einen nachweisbaren IgM- Antikörpertiter gegen *C.botulinum* Typ A/B/E aufweisen (Tab. 9).

Tab.9 Beziehung von IgM- -anti *C.botulinum* Typ A/B/E zu Puerperalstörungen in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Puerperalstörungen	
	nein	ja
n Ak negativ	38	17
n Ak positiv	6	10
(Chi² Test) p	0,02	

4.3 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörnernachweis gegen *C. botulinum* und Herdengröße

4.3.1 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

Die Herdengröße verglichen mit dem Antikörperbefund erbrachte einige signifikante Zusammenhänge (Tab.10). Herden der Gruppe 1 (100-311 Tiere) waren signifikant seltener Ak-positiv (IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D) als Herden der Gruppe 2 (312-545 Tiere), Herden der Gruppe 3 (546-852 Tiere) und Herden der Gruppe 4 (>852 Tiere).

Tab.10 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	100-311	312-545
n Ak negativ	15	9
n Ak positiv	2	9
(Chi² Test) p	0,02	

Fortsetzung Tab. 10

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	100-311	546-852
n Ak negativ	15	7
n Ak positiv	2	11
(Chi² Test) p	0,003	

Fortsetzung Tab. 10

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	100-311	>852
n Ak negativ	15	6
n Ak positiv	2	11
(Chi² Test) p	0,001	

4.3.2 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

Antikörper (IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D) wurden auch in Herden der Gruppe 3 (546- 852 Tiere) und Gruppe 4 (>852 Tiere) häufiger nachgewiesen als in Herden der Gruppe 2 (312- 545 Tiere) (Tab.11).

Tab. 11 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	312-545	546-852
n Ak negativ	16	2
n Ak positiv	2	10
(Chi ² Test) p	0,005	

Fortsetzung Tab. 11

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	312-545	>852
n Ak negativ	16	10
n Ak positiv	2	7
(Chi ² Test) p	0,04	

4.4 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis gegen *C. botulinum* und Herdenmilchleistung

Insgesamt konnte zwischen der Herdenmilchleistung und Antikörperbefund für *C. botulinum* nur zu IgM -anti -*C. botulinum* Typ C/D- Antikörpern ein signifikanter Zusammenhang errechnet werden.

4.4.1 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

Zwischen IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D –Antikörpern- Befund konnte ein statistischer Zusammenhang ermittelt werden: Verglichen mit der Gruppe 3 (8700- 9374,5 kg) sind signifikant ($p=0,006$) weniger Ak-positive Tiere in der Gruppe 4 mit $>9374,5$ kg (Tab.12).

Tab. 12 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

<u>Antikörpertiter</u>	<u>Herdenmilchleistung kg</u>	
	8700-9374,5	$>9374,5$
n Ak negativ	8	14
n Ak positiv	11	2
(Chi ² Test) p	0,006	

4.5 Statistische Bewertung der blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie von Laktoferrin in Beziehung zu den Anti-*C. botulinum*-Antikörpern

4.5.1 Beziehung von IgG-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin

Beim Mittelwertvergleich konnten signifikante Unterschiede zwischen IgG-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Antikörper-positiven und –negativen Beständen bei den folgenden blut- und harn-chemischen Parametern ermittelt werden: GLDH, GGT, Bilirubin, Bases Excess und Harnstoff. Bei den hämatologischen Parametern unterscheiden sich die antikörperpositiven Bestände in der Gesamtzahl der Leukozyten und Thrombozyten signifikant von den antikörpernegativen (Tab. 13).

Tab. 13 Zusammenhang zwischen IgG-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Nachweis und blut-chemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GLDH IU/l (bis 30)	negativ	MW	12,0	20,5	24,4	31,0	0,001	0,001
		s	5,0	11,5	11,3	15,3		
	positiv	MW	13,4	25,8	33,8	40,4		
		s	6,8	28,4	19,1	29,2		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GGT IU/l (bis 50)	negativ	MW	23,9	25,3	30,1	36,8	0,04	0,001
		s	4,1	4,2	8,8	8,3		
	positiv	MW	24,1	25,2	39,0	36,6		
		s	3,3	6,7	19,1	7,0		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (bis 5,0)	negativ	MW	2,9	5,9	3,3	2,0	0,04	0,001
		s	1,2	3,0	1,2	,3		
	positiv	MW	3,0	7,0	3,6	2,3		
		s	1,1	2,8	1,7	1,1		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Bases Excess Mmol(-0,5 bis 4,5)	negativ	MW	2,7	3,4	3,3	3,6	0,02	0,01
		s	1,4	1,6	1,6	1,3		
	positiv	MW	2,4	2,8	3,1	3,1		
		s	1,3	1,4	1,6	1,3		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Harnstoff mmol/l (3,3-5)	negativ	MW	4,4	4,3	4,9	5,5	0,01	0,001
		s	1,0	1,0	0,9	1,0		
	positiv	MW	4,2	3,9	4,4	5,3		
		s	1,1	0,9	1,0	1,1		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Leukozyten G/l (5-10)	negativ	MW	8,1	7,7	7,6	7,7	0,001	0,001
		s	1,2	1,1	0,8	0,9		
	positiv	MW	7,8	7,1	7,2	7,5		
		s	0,7	1,0	0,7	1,0		

Fortsetzung Tab. 13

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Thrombozyten G/l (300-800)	negativ	MW	364,4	406,6	507,9	433,4	0,01	0,001
		s	54,9	62,1	54,9	62,6		
	positiv	MW	331,8	384,6	481,1	424,4		
		s	47,4	54,3	86,2	77,4		

Mittels des U-Tests konnte für das Laktoferrin ein signifikanter Unterschied zwischen Ak-positiven und Ak- negativen Beständen ermittelt werden (Tab. 14).

Tab. 14 Vergleich von Laktoferrin bei IgG- anti-*C. botulinum* Typ C/D-positiven und – negativen Milchviehbeständen

Parameter	Ak negativ		Ak positiv		(U-Test) p
	n	Median	n	Median	
Laktoferrin ng/ml	131	177,1	133	283,4	0,001

4.5.2 Beziehung von IgG-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-Antikörper und blut-chemischen und hämatologischen Parameter

Hier konnten signifikante Zusammenhänge ermittelt werden bei den Parametern GLDH, Gallensäuren, Glucose, Blut-pH-Wert, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, zwischen antikörperpositiven und –negativen Beständen festgestellt werden (Tab. 15).

Tab. 15 Zusammenhang zwischen IgG-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GLDH IU/l (bis 30)	negativ	MW	12,1	18,1	28,3	32,6	0,02	0,001
		s	5,6	9,0	16,5	17,1		
	positiv	MW	13,3	28,7	30,1	39,3		
		s	6,4	29,3	16,4	29,2		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Gallensäuren μmol/l (10-25)	negativ	MW	29,1	56,2	71,0	69,1	0,001	0,001
		s	15,5	17,7	18,8	22,5		
	positiv	MW	28,9	65,0	87,2	80,8		
		s	8,0	20,8	35,9	26,0		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Glucose mmol/l (2,2-3,3)	negativ	MW	3,5	3,1	3,0	3,3	0,02	0,001
		s	0,6	0,6	0,5	0,6		
	positiv	MW	3,3	2,8	3,0	3,0		
		s	0,6	0,6	0,6	0,6		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH(Vollblut) (7,36-7,44)	negativ	MW	7,43	7,41	7,41	7,42	0,04	0,001
		s	0,03	0,03	0,03	0,03		
	positiv	MW	7,42	7,40	7,40	7,41		
		s	0,03	0,03	0,03	0,03		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Hämatokrit % (28-38)	negativ	MW	33,28	31,41	28,21	29,56	0,001	0,001
		s	1,96	1,39	1,39	1,42		
	positiv	MW	32,15	30,48	27,75	28,73		
		s	1,78	1,95	1,53	1,92		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Erythrocyten T/l (5-10)	negativ	MW	6,86	6,48	5,91	6,34	0,02	0,001
		s	0,51	0,41	0,68	0,44		
	positiv	MW	6,60	6,36	5,88	6,18		
		s	0,38	0,40	0,58	0,37		

Fortsetzung Tab. 15

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Thrombozyten G/l (300-800)	negativ	MW	354,1	390,1	521,0	436,7	0,04	0,001
		s	51,0	53,6	53,5	40,0		
	positiv	MW	344,1	401,5	469,0	421,5		
		s	57,2	64,1	80,0	89,9		

4.5.3 Beziehung von IgM-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Antikörper und blut-chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin

Der Mittelwertvergleich erbrachte signifikante Zusammenhänge bei folgenden blut- und harn-chemischen sowie hämatologischen Parametern: Glucose, Laktat, pH- Wert im Vollblut, Bases-Excess, Standardbicarbonat, pO₂.

Tabelle 16 weist diese Zusammenhänge aus.

Tab. 16 Zusammenhang zwischen IgM-anti-*C.botulinum* Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Glucose mmol/l (2,2-3,3)	negativ	MW	3,5	3,1	3,1	3,2	0,001	0,001
		s	0,6	0,6	0,5	0,7		
	positiv	MW	3,3	2,7	2,8	3,0		
		s	0,6	0,6	0,5	0,6		

Fortsetzung Tab. 16

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Laktat mmol/l (<2,0)	negativ	MW	1,3	1,0	1,0	1,2	0,04	0,001
		s	0,5	0,3	0,4	0,4		
	positiv	MW	1,5	1,0	1,1	1,4		
		s	0,5	0,4	0,4	0,5		

Fortsetzung Tab. 16

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Vollblut) (7,36-7,44)	negativ	MW	7,43	7,41	7,41	7,41	0,001	0,001
		s	0,03	0,03	0,03	0,03		
	positiv	MW	7,42	7,40	7,39	7,41		
		s	0,03	0,03	0,03	0,03		

Fortsetzung Tab. 16

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BE mmol/l (-0,5 bis 4,5)	negativ	MW	2,8	3,3	3,5	3,6	0,001	0,02
		s	1,3	1,3	1,4	1,4		
	positiv	MW	2,3	2,8	2,5	3,0		
		s	1,3	1,8	1,7	1,2		

Fortsetzung Tab. 16

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Standardbicarbonat mmol/l (23,5-27)	negativ	MW	26,5	27,4	27,8	27,8	0,02	0,001
		s	1,4	1,4	1,5	1,4		
	positiv	MW	26,0	27,2	27,1	27,2		
		s	1,5	1,9	1,9	1,4		

Fortsetzung Tab. 16

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pO ₂ mmHg (98)	negativ	MW	98,49	89,62	92,43	94,19	0,03	0,56
		s	15,17	13,46	16,16	15,10		
	positiv	MW	92,27	88,32	87,10	91,00		
		s	11,46	12,58	13,41	15,25		

Der U-Test für Lactoferrin brachte die folgenden signifikanten Zusammenhänge (Tab 16).

Tab. 17 Vergleich von Lactoferrin bei IgM-anti-*C. botulinum* Typ C/D-positiven und – negativen Milchviehbeständen

Parameter	Ak negativ		Ak positiv		p
	N	Median	N	Median	
Lactoferrin ng/ml	173	192,1	91	276,6	0,001

4.5.4 Beziehung von IgM-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-Antikörper und blut-chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin

Der Vergleich der Mittelwerte erbrachte bei folgenden Parametern signifikante Unterschiede beim Vergleich mit der IgM- anti- *C. botulinum* Typ A/B/E-positiven mit den –negativen Beständen: AP, Gallensäuren, Glucose, pH- Wert (Blut), Bases excess, Standardbicarbonat, pO₂, Hämatokrit (Tab. 18)

Tab. 18 Zusammenhang zwischen IgM-anti-*C.botulinum* Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
AP U/l (bis 300)	negativ	MW	54,6	54,9	44,2	48,4	0,04	0,001
		s	11,6	12,6	8,1	8,2		
	positiv	MW	56,3	60,0	46,3	52,9		
		s	12,9	15,0	9,3	15,5		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Gallensäuren µmol (10-25)	negativ	MW	28,5	60,4	78,9	68,9	0,04	0,001
		s	12,1	19,4	30,5	19,3		
	positiv	MW	30,9	60,6	78,0	94,0		
		s	14,8	21,0	25,7	31,2		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Glucose mmol/l (2.2-3-3)	negativ	MW	3,5	3,0	3,0	3,2	0,03	0,001
		s	0,5	0,6	0,5	0,6		
	positiv	MW	3,2	2,8	3,1	2,9		
		s	0,7	0,7	0,6	0,7		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH(Vollblut) 7,36-7,44	negativ	MW	7,43	7,41	7,41	7,42	0,001	0,02
		s	0,03	0,03	0,03	0,03		
	positiv	MW	7,41	7,40	7,39	7,40		
		s	0,02	0,03	0,03	0,04		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BE mmol/l (-0,5 bis 4,5)	negativ	MW	2,7	3,2	3,5	3,5	0,001	0,08
		s	1,4	1,5	1,4	1,3		
	positiv	MW	2,2	2,7	2,2	2,8		
		s	1,2	1,5	1,7	1,2		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Standardbicarbonat mmol/l (23,5-27)	negativ	MW	26,4	27,5	27,8	27,7	0,01	0,001
		s	1,5	1,7	1,6	1,5		
	positiv	MW	26,1	27,0	26,7	27,3		
		s	1,3	1,4	1,5	1,2		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
PO2 mmHg (98)	negativ	MW	97,4	89,8	91,5	94,5	0,04	0,15
		s	14,7	12,9	15,4	14,2		
	positiv	MW	92,3	87,0	87,9	88,6		
		s	12,0	13,8	15,5	17,6		

Fortsetzung Tab. 18

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Hämatokrit % (28-38)	negativ	MW	33,0	31,1	28,2	29,5	0,001	0,001
		s	2,1	1,8	1,5	1,7		
	positiv	MW	31,8	30,4	27,4	28,0		
		s	1,0	1,5	1,2	1,5		

Die Auswertung des Lactoferrins mittels U- Test bei IgM-anti-*C. botulinum* A/B/E – Antikörper-positiven und –negativen Beständen ergab einen statistischen Zusammenhang zwischen IgM- anti- *C. botulinum* Typ A/B/E-Positivität und Laktoferrin(Tab 18).

Tab. 19 Vergleich von Lactoferrin bei IgM-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-positiven und –negativen Milchviehbeständen

Parameter	Ak negativ		Ak positiv		(U-Test) p
	n	Median	N	Median	
Laktoferrin ng/ml	201	198,3	60	367,1	0,001

5 Diskussion

Methodenkritik

Für die vorliegende Arbeit wurde das Merkmal Antikörper- Bestandsbefundung (IgG bzw. IgM) gegen KÜ- Antigenen von verschiedenen Typen (C/D bzw. A/B/E) von *C. botulinum* neu eingeführt.

Es ergibt sich wie folgt: Von jeweils 10 Tieren aus in der Regel 4 Laktationsstadien/Bestand wurden Blutproben entnommen und die gewonnenen Seren des jeweiligen Laktationsstadiums gepoolt. Am Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig erfolgte die Antikörpertiterbestimmung (IgG, IgM) mittels ELISA als indirekter Erregernachweis. Jeder Antikörper-positive Befund größer Null wurde dabei in die Bewertung einbezogen. Sobald in einer der Poolproben aus einem Milchviehbestand ein positiver Antikörperbefund ermittelt wurde, wurden automatisch alle 4 Proben (repräsentativ für den Bestand) mit „Ak-positiv“ gekennzeichnet. Nicht die Höhe des Titers als Zeichen des Grades der Auseinandersetzung eines Wirtes mit dem jeweiligen Antigen, sondern allein die Anwesenheit eines Titers war hierfür maßgeblich. Auf diese Weise sollte das Vorhandensein des *C. botulinum*-Antigens in den untersuchten Beständen nachgewiesen werden. Da ein Milchviehbestand als epidemiologische Einheit anzusehen ist, erschien es logisch, alle 4 Laktationsstadien auf der Basis des gleichen Merkmals (Antikörpernachweis) in Beziehung zu den eingeschlossenen Bestandserkrankungen zu betrachten. Die Nichtberücksichtigung der Titerhöhe kann hierbei zu einer Unschärfe in der Bewertung führen.

5.1 Häufigkeiten der verschiedenen Anti-*C.botulinum* Immunglobulinklassen

Es wurden die Antikörper (IgG und IgM) als indirekter Erregernachweis gegen Kulturüberstandsantigene von *C. botulinum* Typen CD und ABE mittels ELISA nachgewiesen. Das Merkmal Bestandsbefundung „Ak-positiv“ für IgG (anti C/D n=35, anti A/B/E n=32) wurde häufiger nachgewiesen als für IgM (anti C/D n=26, anti A/B/E n=16), Außerdem waren mehr Bestände Ak- positiv gegenüber *C. botulinum* Typen C/D (IgG n=35, IgM n=26) im Vergleich zu Typ A/B/E (IgG n=32, IgM n=16). Diese Ergebnisse sprechen für ein Überwiegen einer längerfristig zurückliegenden Auseinandersetzung mit dem jeweiligen *C. botulinum* –Antigen. Der Anteil IgM-positiver Bestände (frische Infektion) war geringer. Bei der Bewertung wurde die Höhe der Antikörper-Titer vernachlässigt: alle Werte > 0 wurden als „Ak- positiv“ gewertet. Beurteilt werden sollte hier nicht der Grad der Auseinandersetzung des Wirtes mit dem Erreger (gemessen an der Titerhöhe), sondern die Prävalenz des Erregers (gemessen an dem Vorhandensein von spezifischen Immunglobulinen) und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Gesundheit und Leistungsfähigkeit der Rinderherden.

In dem Zusammenhang bedeutet eine Immunantwort zunächst, dass eine Auseinandersetzung des Individuums mit dem Erreger *C. botulinum* stattgefunden hat. Der Organismus ist in dem Fall also immunkompetent. Als Voraussetzung muss man eine entsprechend hohe Keimzahl im Magen-Darm-Trakt der Kühe annehmen, die eine Antikörperinduktion auslöst. *C. botulinum* ist physiologischerweise eher in geringer Erregerdichte im Magen-Darm-Trakt (MDT) von Rindern zu finden (SCHRÖDL et al. 2008). Da es sich hierbei um Antikörper gegen Kulturüberstandsantigene (KÜAg) handelt, kann nicht beurteilt werden, gegen welches Epitop des Erregers die Immunglobuline gerichtet sind. Es kommen sowohl die Neurotoxine als auch andere antigene Bestandteile infrage, z.B. die komplexierte Form des Hämagglutinins (HA) oder die nicht toxische-nicht-hämagglutinierende Komponente (NTNH), Geißelantigene, Oberflächenproteine etc. (SCHRÖDL 2009).

Das häufigere Auftreten von Antikörpern gegen *C. botulinum* Typ C/D verglichen mit Typ A/B/E geht mit verschiedenen Literaturangaben konform. BoNT Typ C (+ BoNT C1) und Typ D werden als häufigste Ursache von Botulismus- Erkrankungen beim Rind angesehen (SEIFERT und BÖHNEL 1995; COBB et al. 2002). Aber auch BoNT Typ B kann nach COBB et al. (2002) für Erkrankungen bei Rindern verantwortlich sein. NOTERMANS et al. (1981) berichten von Fällen in den Niederlanden, bei denen *C. botulinum* Typ B als ursächlicher Erreger für Botulismus in Rinderbeständen nachgewiesen wurde. In einer

Untersuchung von Kotproben von 60 Schlachtrindern in Schweden wurde eine Prävalenz von *C. botulinum* Typ B von 73% nachgewiesen. Typ E und F hatten in der Untersuchung eine Prävalenz von jeweils weniger als 5 %, wobei der überwiegende Teil der Tiere Erregerkonzentrationen von 4 Sporen/g Kot, die klinisch ohne Relevanz sind, aufwies (DAHLENBORG et al. 2003).

Die nachgewiesene Immunglobulinklasse lässt allgemein ungefähre Rückschlüsse auf den Infektionszeitraum zu. Da IgM Antikörper die primäre Immunantwort darstellen und eine im Vergleich kürzere Halbwertszeit besitzen, sind diese auf wenige Tage zurückliegende Erregerkontakte zurückzuführen. IgG signalisiert demgegenüber ältere Infektionen bzw. Erregerkontakte, die vor längerer Zeit (mehr als 14d) stattgefunden haben. Deren Halbwertszeiten und deren Anwesenheit im Organismus sind länger zu veranschlagen.

Sind keine Antikörper (Ak) im Blut nachweisbar, kommen mehrere Erklärungen in Betracht: bei Immunkompetenten kann ein kürzlicher Ag- Kontakt ausgeschlossen werden oder der Verbrauch an Abwehrstoffen ist zur Zeit einer akuten Auseinandersetzung mit dem Antigen so hoch, dass serologisch keine Antikörper nachzuweisen sind. Weiterhin kann eine Suppression des Immunsystems vorliegen.

Es kann also sein, dass physiologische Keimzahlen, bes. Sporen an *C. botulinum* im MDT der getesteten Rinder nicht überschritten wurden und deshalb die Induktion der Ak- Bildung ausblieb. Es besteht allerdings weiterhin die Möglichkeit, dass ein Organismus aufgrund unbekannter Ursachen nicht dazu in der Lage ist, auf einen Antigenkontakt mit der Bildung von Immunglobulinen zu reagieren. Bei der Untersuchung eines Ausbruchs von chronischem Botulismus konnte festgestellt werden, dass sowohl nach Impfung mittels Toxoid- Vakzine als auch nach Erregerkontakt die Antikörperspiegel gegen die Typen von *C. botulinum* bei einigen Rindern angestiegen sind, dies aber bei anderen Tieren nicht stattfand (NEUFELD und BELIHART-NEUFELD 2004). Des Weiteren konnte ein schlimmerer Krankheitsverlauf bei einem Patienten festgestellt werden, der zu Beginn des Ausbruchs keinen nachweisbaren Ak- Spiegel aufwies.

Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Spezies Pferd gemacht. Es wurden Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Equine Grass Sickness und dem Vorkommen von Immunglobulinen gegen *C. botulinum* Typ C beschrieben (HUNTER und POXTON 2001; MCCARTHY et al. 2004) Gesunde Tiere hatten höhere Antikörperspiegel als erkrankte. Die Erkrankungsform (akut, subakut, chronisch) wurde davon nicht beeinflusst (HUNTER und POXTON 2001).

In anderen Untersuchungen beobachtete man ebenfalls die Bildung von Ak gegen Toxine von *C. botulinum* und weist daraufhin, dass Rinder mit niedrigem Ak- Spiegel schwerer erkranken (SCHWAGERICK und BÖHNEL 2001).

Inwieweit unter den nachgewiesenen Immunglobulinen auch BoNT neutralisierende Antikörper sind, lässt sich nicht nachvollziehen. Auch aus Untersuchungen an Menschen weiß man, dass nach Impfung mittels Toxoid- Vakzine Antikörper gegen verschiedene Epitope des Erregers gebildet werden (SESARDIC et al. 2004).

5.2 Beziehung von Ig-anti *C. botulinum* Typ C/D bzw. Typ A/B/E zu ausgewählten Krankheiten und Krankheitskomplexen in den untersuchten Herden

BoNT verursachen neurologische Lähmungserscheinungen sowohl an der glatten als auch an der quergestreiften Muskulatur (JENZER et al. 1974; COTTRELL et al. 1999).

Die Häufigkeit der Erkrankungen wurde durch Befragung der Landwirte/Bestandstierärzte ermittelt. Das Merkmal beschreibt den Bestand als Ganzes, weshalb die vier Laktationsstadien zusammengefasst wurden.

Sowohl das Merkmal Ak- Bestandsbefundung als auch Erkrankung ja/nein gilt jeweils für alle untersuchten Poolproben eines Bestandes. Deshalb wurde die Anzahl der Stichproben gemäß einer 1 zu 1- Zuordnung verwendet. Wurden in den Beständen spezifische Antikörper der Klasse IgM gegen *C. botulinum* nachgewiesen, so konnte ein vermehrtes Vorkommen von Krankheiten des Uterus gezeigt werden.

5.2.1 Erkrankungen der Gebärmutter und Gebärmutterschleimhaut

Es konnten signifikante Zusammenhänge in Beziehung zu Erkrankungen der Gebärmutter gezeigt werden. Erkrankungen der Gebärmutterschleimhaut, insbesondere Puerperalstörungen kamen in den befragten Beständen häufig vor. Das geht mit der Literatur konform (SHELDON et al. 2006). Obwohl TANEIKE et al. (1999) in einer Studie nachwiesen, dass es im bovinen Uterus im Gegensatz zu anderen Spezies, u.a. auch im humanen Uterus (MORIZAKI et al. 1989), keine funktionale cholinerge Innervation gibt, sind die Ergebnisse dieser Berechnung ein Hinweis, dass der Uterus des Rindes einer cholinergen

Kontrolle unterliegt. Eine andere Erklärung könnte sein, dass konzentrationsabhängig auch Nervenendigungen durch BoNT beeinflusst werden, die nicht Acetylcholin verwenden, stattdessen z.B. Noradrenalin

Puerperalstörungen sind durch die Befragung hier nicht näher definiert, werden jedoch meist durch Nachgeburtsverhaltungen und/oder puerperale Metritiden oder folgenschwere Geburtsverletzungen gekennzeichnet. Sie kamen signifikant häufiger vor, wenn *C. botulinum*-Ak Klasse IgM nachgewiesen wurden. Die Stärke der Signifikanz unterschied sich: IgM-anti C/D $p = 0,04$; IgM- anti A/B/E $p = 0,02$ Interessant ist, dass IgM als solches weitaus seltener nachgewiesen wurde (s.o.), dass aber bei IgM- positiven Befunden relativ häufiger Puerperalstörungen auftraten. IgM stellt das Immunglobulin der primären Immunantwort dar; folglich sind häufiger Kühe betroffen, die zum ersten Mal Kontakt mit Antigenen von *C. botulinum* hatten bzw. sich in einer aktuellen Abwehrsituation befinden.

Endometritiden kamen tendenziell häufiger vor, wenn IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D nachweisbar waren. Allerdings war dies mit $p = 0,05$ nicht statistisch gesichert.

Denkbar wäre die Bildung im und Resorption der BoNT (MAKSYMOWYCH und SIMPSON 1998; MAKSYMOWYCH et al. 1999; FUJINAGA et al. 2004; SIMPSON 2004) aus dem MDT der Kuh mit hämatogener Ausbreitung und Wirkung an entsprechenden Organen einerseits. Andererseits kann im Falle einer puerperalen Metritis die Beteiligung von *Clostridium spp.* vorkommen (SHELDON et al. 2002; FUJINAGA et al. 2004; RUNCIMAN et al. 2008), möglicherweise auch *C. botulinum*, und eine zusätzliche Bildung dieser NT im Cavum uteri selbst kann nicht ausgeschlossen werden. Die BoNT bewirken am Myometrium eine Schwächung von Amplitude und Frequenz der Kontraktion (GARZA et al. 2003; BURD et al. 2009) und verhindern damit die Entleerung und Selbstreinigung des Uterus. Auch eine BoNT-bedingte Hemmung der Wehen könnte Ursache für Dystokien mit der Folge von puerperalen Erkrankungen sein (GROHN und RAJALA-SCHULTZ 2000; DRILLICH et al. 2003).

Beim Vergleich der Häufigkeiten der Krankheiten in Beziehung mit den anti- *C. botulinum*-Antikörpern konnte ein statistischer Zusammenhang nur in Verbindung mit Erkrankungen der Gebärmutter gezeigt werden. Vorstellbar wäre zusätzlich ein häufigeres Vorkommen von Krankheiten, die auch abhängig von der Motorik des Magen- Darm- Traktes sind. Beispielhaft genannt sind Verdauungsstörungen, wie sie bei einem Ausbruch von viszeralem Botulismus im Allgäu beobachtet wurden (Durchfall und Verstopfung) (NEUFELD und BELIHART-NEUFELD 2004). Durchfallerkrankungen könnten z.B. durch das C2- Toxin

von *C. botulinum* Typ C verursacht sein. Die ADP- Ribosyl- Transferase- Aktivität führt zu einer Erhöhung der Permeabilität der Gefäße in der Darmwand (SCHLEBERGER et al. 2006). Als Resultat kommt es zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Darmlumen. Andererseits kann eine Dysbiose, wie sie bei Magen- Darm- Erkrankungen (insbes. Verdauungsstörungen) häufig vorkommt, Grundlage für eine Vermehrung und Toxinbildung von *C. botulinum* sein (KRUEGER und SCHROEDL 2004; KRUGER et al. 2014). Auch scheint die Bildung und Wirkung motilitätshemmender BoNT im MDT möglich und nachvollziehbar. Daraus resultierend könnte es zu Verstopfungen kommen, möglicherweise wechselnd mit Durchfall, wie es in der Literatur unter Beteiligung von *C. botulinum* beschrieben wurde. Die Anwesenheit von cholinergen Nervenendigungen an der glatten Muskulatur des Digestionstraktes ermöglicht eine solche Störung, die durch BoNT hervorgerufen sein könnte.

Pfannkuche et al. (2002) untersuchten im Speziellen die Innervation des Labmagens und konnten feststellen, dass im Plexus myentericus cholinerge Neuronen dominieren, was den bovinen Labmagen von einhöhligen Mägen anderer Spezies unterscheidet.

Weiterhin konnte in vitro gezeigt werden, dass Präparate verlagelter Labmägen eine reduzierte Ansprechbarkeit für Acetylcholin besitzen (GEISHAUSER et al. 1998).

Eine Erklärung könnte sein, dass in der Ätiologie von Endometritiden/Metritiden eine herabgesetzte Motorik des Uterus einen deutlich höheren Einfluss zum Auslösen der Erkrankung besitzt, als dies z.B. bei der linksseitigen Labmagenverlagerung der Fall ist. Diese Erkrankung ist multifaktoriell und in großem Maße abhängig von Begleiterkrankungen, die zusätzlich zu einer reduzierten Futteraufnahme führt und damit eine verminderte Füllung des Pansens zur Folge haben, wodurch es dem Labmagen möglich ist, zwischen Pansen und linke Bauchwand zu wandern. Hinzu kommen vielfältige Ursachen, wie z.B. Fütterungsfehler und Stoffwechselstörungen wie das Fettmobilisationssyndrom (DIRKSEN 1961; FÜRLLE et al. 1999).

In Verbindung mit Störungen der Gesundheit des Uterus kann z.B. eine größere Häufigkeit von Schweregeburten (sofern sie durch eine Wehenhemmung ausgelöst sind) bzw. damit einhergehend eine erhöhte Kälbersterblichkeit vermutet werden. Aber auch hier konnten keine signifikanten Zusammenhänge errechnet werden.

Möglicherweise spielt die Besiedlung des Uterus mit *C. botulinum* im Falle von Metritiden/Endometritiden mit dortiger lokaler BoNT- Bildung eine Rolle und verhindert somit die Entleerung und Selbstheilung des Organs. Dies würde erklären, weshalb andere

Störungen der Gebärmutter nicht mit einem Nachweis von Immunglobulinen gegen *C. botulinum* korrelieren (z.B. Dystokien, Nachgeburtsverhaltungen etc.).

5.3 Beziehung von Ig- anti *C. botulinum* Typen C/D bzw. Typen A/B/E und der Herdengröße

Aus den Ergebnissen der Chi²- Tests zur Auswertung der Beziehungen zwischen Herdengröße und Antikörpernachweis gegen *C. botulinum* geht hervor, dass es mit steigender Größe der Herden signifikant häufiger zu einem positiven Antikörper- Befund kommt.

Im Falle von IgG anti *C. botulinum* Typ C/D unterscheidet sich die Signifikanz zwischen den gruppierten Herdengrößen. Beim Vergleich der Gruppe 1 (100- 311 Tiere) mit den anderen Gruppen steigt die Signifikanz mit der Herdengröße: Gruppe 1 verglichen mit Gruppe 2 (312- 545 Tiere) $p=0,02$. Gruppe 1 verglichen mit Gruppe 3 (546- 852 Tiere) $p=0,003$ und Gruppe 1 verglichen mit Gruppe 4 (> 852 Tiere) $p= 0,001$.

Die Ergebnisse der Berechnung der Antikörperklasse IgM anti *C. botulinum* Typ C/D brachte folgende Ergebnisse: Gruppe 2 (312- 545 Tiere) verglichen mit Größe 3 (546- 852 Tiere) $p=0,005$; Gruppe 2 verglichen mit Gruppe 4 (>852 Tiere) $p= 0,04$.

Den Zusammenhang wissenschaftlich zu begründen, birgt Schwierigkeiten. Eine mögliche Erklärung ist der höhere Infektionsdruck, der sich durch die größere Tierzahl aufbaut. Dieses ist in Beziehung zu anderen Infektionserkrankungen bekanntes Wissen. Da die Kühe Clostridien mit dem Kot ausscheiden, ergibt sich die höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich diese unter bestimmten Umständen im Stallbereich anreichern können. Das kann dann im Tier, aber auch außerhalb im Stallbereich stattfinden. Nicht selten werden in Großbetrieben abgestoßene Nachgeburten nicht konsequent über die Tierkörperbeseitigung entsorgt, sondern verbleiben im Tretmist oder werden durch den Spaltenboden in den Güllekanal verbracht. Dadurch kann es zur Vermehrung von anaeroben Sporenbildnern kommen, die in weiterer Folge wiederum als Dünger auf Grünland und Felder ausgebracht werden. Sie können dann über Futterpflanzen wieder in den Tierstall gelangen.

In kleineren Betrieben ist die individuelle Tierbetreuung häufiger anzutreffen und möglicherweise die Durchsetzung einiger Hygienestandards leichter durchzusetzen, was die Koloniesierung von *C. botulinum* verhindert.

5.4 Beziehung von Ig- anti *C. botulinum* Typen C/D bzw. Typen A/B/E und der Herdenmilchleistung

Bei der Auswertung der durchschnittlichen Herdenmilchleistung mit dem Antikörperstatus gegen *C. botulinum* konnte ein signifikantes Ergebnis nur einmal errechnet werden, und zwar beim Vergleich der Herdenmilchleistung mit dem IgM- anti *C. botulinum*- Ak. Herden der Milchleistungsgruppe 3 (8700- 9374,5 kg) hatten signifikant häufiger einen nachweisbaren Antikörperspiegel gegen Typ C/D als Herden der Gruppe 4 (>9374,5).

Es konnte mehrfach die Beobachtung gemacht werden, dass Herden mit höherer Milchleistung seltener Antikörpertiter gegen *C. botulinum* aufweisen, jedoch sind die Ergebnisse nicht signifikant. Dabei sind die Unterschiede oft deutlicher, je größer der Größenunterschied in der Milchleistung ist.

Aufgrund der Diversität der Ergebnisse lassen sich nur vage Zusammenhänge ableiten. Dass Herden mit einer höheren Milchleistung tendenziell gesünder sind und als Voraussetzung ein gutes Herdenmanagement besitzen, kann hierfür zutreffen. Bei Rindern mit einer stabilen Gesundheit, insbesondere mit eubiotischer Mikrobiota im Magen- Darm- Trakt, können Clostridien schwerer auskeimen und kolonisieren und somit eine Antikörperantwort hervorrufen.

5.5 Beziehung von Antikörper gegen *C. botulinum* Typen C/D bzw. Typen A/B/E und ausgewählten Stoffwechselfparametern sowie Akute Phase Proteinen

Für die Auswertung der Stoffwechselfparameter wurden einheitlich die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse ohne Berücksichtigung der Normalverteilung verwendet. Die Ergebnisse des U-Test nach MANN und WHITNEY sind denen ähnlich. Vereinzelte Unterschiede in der Signifikanz werden toleriert. Als vorteilhaft wurde angesehen, dass mittels der Varianzanalyse die Dynamik zwischen den einzelnen Laktationsstadien anschaulich dargestellt werden kann.

Die Werte der Stoffwechselfparameter befinden sich in den meisten Fällen sowohl bei Abwesenheit als auch bei Anwesenheit von Ak gegen *C. botulinum* innerhalb der physiologischen Grenzwerte. Das unterstreicht die Tatsache, dass in die Probennahme nur klinisch gesund befundene Kühe eingeflossen sind. Dennoch gibt es bei einigen signifikante Unterschiede bei der Untersuchung der Mittelwerte mittels ANOVA. Bei der zweifaktoriellen

Varianzanalyse wurde als zweiter Faktor das Laktationsstadium in die Berechnung einbezogen.

5.5.1 Leberwerte

Betrachtet man IgG-anti *C. botulinum* Typen C/D, aber auch IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E, so fällt auf, dass einige sog. Leberwerte, wie z.B. GLDH, GGT und Bilirubin bei IgG-positiven Beständen signifikant höher sind. Beim Mittelwertvergleich ist im Falle von GLDH $p=0,001$ (IgG- anti *C. botulinum* Typen C/D) bzw. $p=0,02$ (IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E); im Falle von GGT und Bilirubin ist $p=0,04$ (IgG-anti *C. botulinum* Typen C/D). Hier ist eine wesentlich schwächere Signifikanz errechnet worden. Beim Mittelwertvergleich mit dem Merkmal Laktationsstadien wurde in den o.g. vier Fällen ein hochsignifikanter Zusammenhang mit $p=0,001$ errechnet.

Für GLDH wurden im Laktationsstadium 3 und 4 Mittelwerte gemessen, die wenig über dem angegebenen Referenzbereich liegen. Im Falle der GLDH hat eine geringgradige Erhöhung keine klinische Relevanz. In Frage kommt eine Leberverfettung, wenn die Werte postpartal gemessen werden (KRAFT und DÜRR 2005). Inwieweit das auch für Serumwerte aus gepoolten Proben gilt, sollte eruiert werden.

Bilirubin besitzt für das Laktationsstadium 2 (erste Woche post partum) den Referenzwert $<8.5 \mu\text{mol/l}$. Somit befinden sich die Werte für IgG- Antikörper- positive ($7 \mu\text{mol/l}$) und Antikörper- negative ($5,9 \mu\text{mol/l}$) im physiologischen Rahmen.

Es ist ersichtlich, dass *C. botulinum* direkt oder indirekt zu einer Belastung des Leberstoffwechsels führt. Wie oben diskutiert, werden durch *C. botulinum* Störungen im Puerperium begünstigt, die mit einer vermehrten Toxin und Endotoxin- Produktion einhergehen, was zu einer Beeinträchtigung im Leberstoffwechsel führen kann. Denkbar ist weiterhin eine direkte Schädigung von Leberzellen durch Stoffwechselprodukte von *C. botulinum*. Die Werte von Bilirubin können ebenfalls bei reduzierter Futteraufnahme steigen (FÜRL und SCHÄFER 1993).

Die Laktationsstadium- Dynamik geht damit konform: Eine Vielzahl von typischen Erkrankungen, und speziell Puerperalstörungen, tritt vermehrt in der Früh-laktation auf. Dies wird mit dem Mittelwertvergleich verdeutlicht: Die Leberwerte steigen von Laktationsstadium 1 zu Laktationsstadium 2 und darüber hinaus deutlich an.

Die Serum- Harnstoffwerte sind bei positiven Ak- Nachweis von IgG anti *C. botulinum* Typ C/D signifikant niedriger ($p=0,01$). Eine mögliche Erklärung wäre eine verminderte Proteinsyntheseleistung der Leber, die aufgrund o.g. Ursachen geschädigt wurde. Auch alimentäre Ursachen kommen in Frage, z.B. eine proteinarme Ernährung oder eine reduzierte Futteraufnahme aufgrund verschiedener Ursachen, z.B. Krankheit/Leiden.

Darüber hinaus kann auch beim Rind der Serum-Gallensäure- Wert zur Interpretation von Leberfunktionsstörungen herangezogen werden, wobei dies wenig praktische Bedeutung besitzt. Eine Erhöhung kann allgemein mit einer Leberfunktionsstörung einhergehen (KRAFT und DÜRR 2005). In einer Studie wurde die Verwendung von Serum- Gallensäuren in der Diagnostik von Fettleber und Leberversagen untersucht. Den Autoren zufolge ist der Nutzen der Bestimmung der Gallensäure gering, da die Werte bei Milchkühen einer großen Streuung unterworfen sind (REHAGE et al. 1999). Dennoch kann ein signifikant erhöhter Wert beim Vergleich mit IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E ($p=0,001$) gemessen werden. Hier ist der Wert besonders erhöht im postpartalem Zeitraum. Beim Vergleich von Gallensäuren mit IgM-anti *C. botulinum* Typen A/B/E war der Wert mit $p=0,04$ schwach signifikant erhöht.

Die Alkalische Phosphatase war beim Vergleich mit IgM- anti *C. botulinum* Typen A/B/E schwach signifikant erhöht, und zwar mit $p=0,04$. Besonders deutlich war dies in der ersten Woche post partum zu sehen. Die Alkalische Phosphatase reagiert mit einer Erhöhung einerseits bei posthepatischen und intrahepatischen Leberkrankheiten (Cholestase) und andererseits unter Einfluss von Glukokortikoiden (KRAFT und DÜRR 2005).

5.5.2 Säure- Basen- Haushalt

Veränderungen im Säure- Basen- Haushalt (SBH) kamen häufiger in Beständen vor, wenn auch Ak gegen *C. botulinum* nachgewiesen werden konnten. Beispielsweise sind im Vergleich schwach signifikant niedrigere Werte für den Base Excess berechnet worden, wenn IgG-anti *C. botulinum* Typen C/D vorkamen ($p=0,02$). In Beständen, die IgG- anti *C. botulinum* Typen A/B/E positiv waren, konnte ein schwach signifikant niedrigerer pH im Vollblut gemessen werden. Im Falle von IgM waren folgende signifikante Zusammenhänge ermittelt worden: IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D und *C. botulinum* Typen A/B/E waren pH im Vollblut und Bases Excess hochsignifikant niedriger (beide $p=0,001$). Standardbicarbonat und der Sauerstoffpartialdruck waren signifikant erniedrigt ($p=0,02$ bzw. $p=0,03$) bei dem Nachweis von IgM- anti *C. botulinum* Typen C/D; $p=0,01$ bzw. $p=0,04$ bei

dem Nachweis von IgM- anti *C. botulinum* Typen A/B/E. Die Interpretation des pO_2 bzw. pCO_2 im venösen Blut ist allerdings nur eingeschränkt möglich (KRAFT und WIRTH 2005). Ursächlich kommen in erster Linie Grundkrankheiten in Frage, die häufig in Belastungen des Stoffwechsels enden. Kommt es beispielsweise zu einer Ketoazidose oder Laktazidose, ist mit einer metabolischen (Additions) -Azidose zu rechnen. Diese kann bis zu einem bestimmten Grad kompensiert werden, wobei der pH- Wert in physiologischen Grenzen gehalten werden kann und keine systemische Auswirkungen auftreten. Kommt es zu einer dekompenzierten Azidose, ist der pH- Wert unphysiologisch erniedrigt und es kommt zu Krankheitssymptomen.

Die Unterschiede waren auch verglichen mit den Laktationsstadien bei fast allen Parametern des SBH zu sehen. Nach der Kalbung nehmen die Belastungen des SBH zu.

5.5.3 Intermediärstoffwechsel

Bei IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D konnte eine erhöhte Konzentration an Laktat im Blut ermittelt werden ($p=0,04$). Grund dafür kann einerseits eine Sauerstoff- Mangel –Situation (z.B. bei hoher Leistungsanforderung oder Krankheit) sein, bei der aus Pyruvat statt Acetyl-CoA im Citratzyklus Laktat entsteht. Beim Wiederkäuer kommt andererseits auch eine Pansenazidose/ Pansenfermentationsstörungen in Betracht. Hierbei kommt es durch ein Missverhältnis der Mikroflora im Vormagensystem (z.B. durch zu hohe Konzentrationen an leicht verdaulichen Kohlenhydraten oder zu wenig strukturwirksame Rohfaser) zu einem Anstieg der Milchsäure produzierenden Bakterien. Laktat wird dann durch die Schleimhaut des Pansens in die Blutbahn resorbiert (Laktazidose) und kann dann so zusätzlich zu erniedrigten pH- Werten im Blut führen.

Es wird deutlich, dass eine Belastung des Stoffwechsels und damit verbunden auch eine signifikante Veränderung des SBH mit dem Vorkommen von *C. botulinum* in Verbindung gebracht werden kann. Die Kühe sind peripartal nicht nur einer höheren Belastung aufgrund der Kalbung und der einsetzenden Laktation, sondern auch durch eine Auseinandersetzung mit *C. botulinum* bzw. dessen Auswirkungen auf den Gesamtorganismus stark gefordert und gefährdet.

Die Glucosekonzentration im Serum der Rinder war signifikant niedriger beim positiven Nachweis von IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E ($p=0,02$), IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D ($p=0,001$) und IgM-*C. botulinum* Typen A/B/E ($p=0,03$). Die Ursache liegt hier

wahrscheinlich in der verminderten Futteraufnahme der Tiere, wenn sie z.B. an einer durch *C. botulinum* begünstigten Erkrankung leiden.

5.5.4 Hämatologie

Auch Unterschiede in der Zahl der Gesamtleukozyten und Thrombozyten wurden aufgezeigt. Die Zahl der Leukozyten war signifikant ($p=0,001$) niedriger bei IgG anti *C. botulinum* Typen C/D- positiven Beständen. Die Thrombozytenzahl war bei IgG-anti *C. botulinum* Typen C/D- positiven Beständen ($p=0,01$) und bei IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E ($p=0,04$) signifikant niedriger. Dies ist als Folge der infektiösen bzw. toxischen Auswirkungen der Besiedlung mit *C. botulinum* zu werten. Das rote Blutbild zeigte Unterschiede in den Parametern Erythrozytenzahl und Hämatokrit. In IgG-anti *C. botulinum* Typen A/B/E- positiven Beständen war die Erythrozytenzahl ($p=0,02$) und auch der Hämatokrit ($p=0,001$) signifikant niedriger. Der Hämatokrit war bei IgM-anti *C. botulinum* Typen A/B/E-positiven Beständen hochsignifikant erniedrigt ($p=0,001$). Geht man hierbei von einer normochromen, normozytären Anämie aus, so kann man auch hier eine Entzündung u.a.m. als mögliche Ursache finden (KRAFT 2005). Es wird dadurch deutlich, dass es sowohl eine direkte toxisch/infektiöse Wirkung von *C. botulinum* gibt, als auch die Folgeerkrankungen wie Puerperalstörungen u.a.m systemische Auswirkungen haben, was an Blutbildveränderungen zu sehen ist.

5.5.5 Akute- Phase- Proteine

Waren IgG-bzw. IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D-Antikörper in den untersuchten Herden nachweisbar, so war die Plasmakonzentration von Laktoferrin signifikant höher als bei Ak-negativen Herden.

Im Einzelnen ergaben sich folgende hochsignifikante Zusammenhänge: $p=0,001$ bei positiven Antikörper- Nachweis von IgG anti *C. botulinum* Typen C/D; IgM-anti *C. botulinum* Typen C/D und A/B/E.

Für Haptoglobin konnten keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden. Aus der Funktion des Haptoglobins ergibt sich eine mögliche Erklärung: Haptoglobin bindet freies Hämoglobin. Wie oben beschrieben, ist die Erythrozytenzahl bei Nachweis von Antikörpern

gegen *C. botulinum* signifikant niedriger. Zusätzlich treten weitere Veränderungen im roten Blutbild auf. Unterstellt man den Veränderungen als Ursache eine Hämolyse, z.B. toxischer Natur, so liegt es nahe, dass Haptoglobin daraus resultierendes freies Hämoglobin bindet. Es entsteht ein Komplex, der durch die Leber abgebaut wird (ECKERSALL und CONNER 1988). Eine mögliche reaktive Erhöhung der Haptoglobin- Konzentration aufgrund von *C. botulinum* wäre dann nicht mehr nachweisbar und es resultiert ein falsch negatives Ergebnis. Aufgrund der Eigenschaft der APP, allgemein auf ein schädigendes Agens zu wirken, ist es unmöglich, den Anstieg der Konzentration bei Rindern in dieser Untersuchung eindeutig einer Ursache zuzuordnen. Natürlich kommen alle für das Rind typischen Infektionen und Entzündungen im Allgemeinen in Betracht. Speziell muss man hier Puerperalstörungen sehen, die ihrerseits auch signifikant häufiger in Ak- positiven Milchviehherden vorkamen. Dass das Immunsystem des Rindes auch auf den Erreger *C. botulinum* selbst oder dessen Toxine und Stoffwechselprodukte reagieren kann, ist wahrscheinlich. Letztendlich kann man ableiten, dass *C. botulinum* in Milchviehherden Auswirkungen auf die Gesamtgesundheit der Herde und eine Beeinflussung des Immunsystems zur Folge hat.

Ziel der Untersuchung war zum einen der Nachweis der Präsenz des Erregers *C. botulinum* in Milchviehherden auf der Basis eines spezifischen Antikörpernachweises. In die Studie sind ca. 60 ostdeutsche Milchvieh haltende Betriebe eingeflossen. Der häufige Nachweis von Immunglobulinen (Nachweis von KÜAG) gegen *C. botulinum* lässt auf eine große Verbreitung des Erregers bei Milchkühen schließen. Ein großer Teil der Kühe setzt sich mit verschiedenen antigenen Strukturen von *C. botulinum* auseinander. Sowohl IgM als auch IgG konnten nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass einige Tiere kürzlich Kontakt mit dem Erreger hatten (IgM). Bei anderen lag der Erregerkontakt länger zurück (IgG). Da einbezogene Tiere frei von Krankheitsanzeichen waren, kann der Erreger/BoNT-Kontakt mit der Folge des akuten klassischen Botulismus ausgeschlossen werden. Es scheint wahrscheinlicher, dass es in betroffenen Herden zu einer chronischen, länger andauernden Exposition der Rinder mit *C. botulinum* bzw. dessen Stoffwechselprodukten kommt.

Des Weiteren sollte eruiert werden, ob es statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen dem indirekten Erregernachweis und der Häufigkeit des Vorkommens bestimmter Krankheiten bzw. zwischen Antikörpernachweis und klinisch- chemischen Parametern gab. Krankheiten des Geschlechtstraktes, insbesondere puerperale Erkrankungen der Gebärmutter, konnten mit dem Vorkommen von *C. botulinum* in Verbindung gebracht werden. Daneben traten signifikante Unterschiede bei verschiedenen klinisch- chemischen Parametern und dem APP Laktoferrin auf.

Dies sind deutliche Hinweise, dass *C. botulinum* bzw. seine Stoffwechselprodukte selbst bei klinisch gesund erscheinenden Rindern in der Lage sind, das Immunsystem zu aktivieren und den Stoffwechsel zu beeinflussen. Besonders Laktoferrin und die Alkalische Phosphatase verdeutlichen das.

Eine gastrointestinale Dysbiose könnte Wegbereiter einer Botulismus- Erkrankung sein. In einer Untersuchung in 16 Milchviehbetrieben (wovon 14 klinische Zeichen einer Botulismus-Erkrankung zeigten) konnten Krüger et al. zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen positivem Nachweis von *C. botulinum* und einer veränderten Mikroflora im MDT des Rindes gibt. Bei positiv getesteten Rindern war sowohl die aerobe und anaerobe Keimzahl als auch die Keimzahl der Enterokokken und die Keimzahl von *C. perfringens* signifikant verringert (KRUGER et al. 2014).

Enterococcus (*E.*) spp. als Bestandteil der Mikrobiota vermögen sowohl das Wachstum des Erregers als auch die Produktion von BoNT zu hemmen. Glyphosat hemmt das Wachstum

von *E. faecalis* als Antagonisten zu *C. botulinum* und kann so in der Folge zu einer Kolonisierung von *C. botulinum* und BoNT- Produktion im Dickdarm des Rindes beitragen (KRUGER et al. 2013a). Den Autoren der Studie zufolge weist dieser Zusammenhang auf einen möglichen pathogenetischen Weg des visceralen Botulismus hin. Bei Glyphosat handelt es sich um ein Totalherbizid, welches in großen Mengen in der modernen konventionellen Landwirtschaft eingesetzt wird.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass sensible Futtermittel, die für einen Eintrag von *Clostridium spp.* in die Rationen der Milchkühe verantwortlich sein können, stets einwandfreie Qualität haben müssen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Verwendung schnell fahrender Landmaschinen, mit denen sowohl (mit Sporen kontaminierte) Erde als auch lebende und tote Kleintiere aufgenommen werden. Beim Pressen zu Ballen bzw. Herstellen von Silage kann es unter anaeroben Bedingungen schnell zur Vermehrung von Clostridien kommen, unter Umständen mit Toxinbildung (BÖHNEL 1999).

Der Botulismus stellt eine Zoonose dar. Beim Menschen sind Krankheiten bekannt, die denen des viszeralen Botulismus ähneln, z.B. bekannt als Säuglingsbotulismus. KRÜGER et al. (2012) untersuchten Milchviehbetriebe in Schleswig- Holstein, bei denen viszeraler Botulismus aufgetreten war. Dabei wurden auch Proben von Landwirten und deren Familienangehörigen analysiert. Darunter waren vier Personen (ein 8 Monate altes Kind und drei Erwachsene) mit spezifischen Symptomen, die denen des viszeralen Botulismus ähnelten. Bei drei der erkrankten Personen wurde *C. botulinum* Typ E nachgewiesen. Andere Personen, die sich ebenfalls mit *C. botulinum* angesteckt hatten, waren ohne klinische Auffälligkeiten (KRUGER et al. 2012).

Fasst man die Beobachtungen zusammen, lässt sich sagen, dass man *C. botulinum* in die Evaluierung der Herdengesundheit von Michkühen in (Ost)- Deutschland einbeziehen sollte. Der Erreger bzw. seine BoT und BoNT können bei einer andauernden Exposition Erkrankungen begünstigen, für die im Allgemeinen Fehler im Management verantwortlich gemacht werden. Insbesondere die Stabilisierung und Unterstützung der Magen- Darm- Flora mit dem Ziel der Verhinderung der Kolonisierung von *C. botulinum* im Dickdarm der Kühe sollte stets Ziel des Herdenmanagements sein. Laktulose (besitzt aber derzeit keine Zulassung) und Topinambur (KRÜGER et al. 2007) sind geeignet, die Mikrobiota zu stabilisieren. (BÖHNEL et al. 2001).

Es gibt weitere Möglichkeiten, das Risiko einer Erkrankung durch *C. botulinum* zu kontrollieren.

Gerlach et al. konnten zeigen, dass die orale Verabreichung höherer Dosen Aktivkohle (400 g/Tag) zu einer Reduzierung des Ak- Spiegels von *C. botulinum* Typ A/B/E und C/D führt. Eine Absorption der BoNT im Darm wird als Ursache angenommen. Aktivkohle (200 g/Tag) in Kombination mit Sauerkrautsaft (500 ml/Tag) senkte den Antikörperspiegel gegen *C. botulinum* Typ A/B/E und C/D und gleichzeitig konnte die ausgeschiedene Menge Glyphosat verringert werden. Die Applikation von Huminsäure (120 g/Tag) vermag die gleichen Effekte zu haben (GERLACH et al. 2014).

Gegen *C. botulinum* Typ C und D existiert eine südafrikanische Toxoid-Vakzine, welche nach Impfung mit Sondergenehmigung in der Lage ist, das Risiko einer Erkrankung durch *C. botulinum* zu reduzieren. Geimpfte Tiere wiesen einen signifikant höheren Antikörperspiegel gegen *C. botulinum* Typ C und D auf. Des Weiteren konnte im Kot geimpfter Tieren signifikant weniger freies BoNT Typ D sowie Sporen des gleichen Typs nachgewiesen werden (KRUGER et al. 2013b).

Lars Bruhne

Untersuchungen zur Beziehung zwischen positivem *Clostridium botulinum* Antikörper-Nachweis, ausgewählten Stoffwechselfparametern sowie Akute- Phase- Proteinen und Erkrankungshäufigkeiten, Herdengröße sowie Herdenmilchleistung von Milchrindern

Institut für Bakteriologie und Mykologie
Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im Oktober 2014

73 Seiten; 8 Abbildungen; 143 Literaturangaben; 19 Tabellen; 69 Seiten Anhang

Schlüsselwörter: *Clostridium botulinum*, Botulismus, Akute-Phase-Proteine, Stoffwechsel, Endometritis

Einleitung: Das Bakterium *Clostridium botulinum* wird seit seiner Entdeckung 1897 für vielfältige Erkrankungsformen verantwortlich gemacht. Dazu gehören neben dem klassischen Botulismus bei Mensch und Tier mit Lähmungserscheinungen der Skelettmuskulatur auch der Wundbotulismus und der infantile Botulismus. Nach wie vor umstritten ist eine Erkrankungsform beim Milchrind, welche einen schleichenden Krankheitsverlauf aufweist und mit unspezifischen Symptomen einhergeht. Diese Form wird visceraler oder chronischer Botulismus genannt und hat Ähnlichkeit mit dem humanen Säuglingsbotulismus.

Ziel der Untersuchung: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch statistische Auswertung von Daten aus Stoffwechseluntersuchungen von Milchviehherden, *C. botulinum*-Antikörperbestimmung sowie Einbeziehung von Herdendaten (häufige Erkrankungen, Herdengröße, Herdenmilchleistung) Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein von spezifischen Antikörpern gegen *C. botulinum* und dem Gesundheitszustand der Rinderherden aufzuzeigen.

Materialien und Methoden: Es wurden Blut- und Harnproben von Kühen aus ca. 70 Bestandsbesuchen entnommen und analysiert. Dabei wurden von 10 Kühen aus 4 Laktationsstadien die Proben jeweils entnommen und anschließend gepoolt. Stoffwechselfparameter und Akute- Phase- Proteine sowie der Antikörpertiter gegen *C. botulinum* wurden bestimmt. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden die Häufigkeit des Auftretens typischer Krankheiten, die Herdenmilchleistung und die Herdengröße ermittelt. Es wurden zwei Antikörperklassen (IgG und IgM) und zwei Typengruppen von *C. botulinum*

(Typen C/D und Typen A/B/E) in die Arbeit einbezogen. Zur statistischen Auswertung der Stoffwechselfparameter wurde die zweifaktorielle Varianzanalyse (Mittelwertvergleich) angewandt. Die Akute- Phase- Proteine wurden mittels U- Test nach Mann und Whitney ausgewertet. Beim Vergleich des Vorkommens der Antikörper gegen *C. botulinum* mit der Erkrankungshäufigkeit, der Herdengröße und der Herdenmilchleistung kam der χ^2 - Test nach Pearson zur Anwendung.

Ergebnisse: Es konnten verschiedene statistisch gesicherte Zusammenhänge errechnet werden:

Erkrankungen der Gebärmutter (Endometritis, Puerperalstörungen) waren in IgM- anti- *C. botulinum* Typ C/D bzw. A/B/E – Antikörper- positiven Beständen häufiger anzutreffen. Größere Herden hatten häufiger einen positiven Ak- Nachweis (IgG und IgM- anti- *C. botulinum* Typ C/D bzw. A/B/E) als kleinere Herden. Weiterhin konnte bei der Milchleistung ein Zusammenhang ermittelt werden: Je höher die Milchleistung (>9374,5 kg) war, desto seltener waren IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D- Ak nachweisbar.

Die Auswertung der Stoffwechselfparameter erbrachte folgende Ergebnisse:

- In IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D- Antikörper- positiven Beständen gab es signifikante Unterschiede bei den Parametern GLDH, GGT, Bilirubin, Harnstoff, Bases Excess, Gesamtzahl der Leukozyten und Thrombozyten sowie beim APP Laktoferrin.
- In IgG- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E- Antikörper- positiven Beständen gab es signifikante Unterschiede bei den Parametern GLDH, Gallensäuren, Glucose, Blut- pH- Wert, Hämatokrit, Erythrozyten und Thrombozyten.
- In IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D- Antikörper- positiven Beständen gab es signifikante Unterschiede bei den Parametern Glucose, Laktat, pH- Wert im Blut, Bases Excess, Standardbicarbonat, pCO₂ und beim APP Laktoferrin
- In IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E- Antikörper- positiven Beständen gab es signifikante Unterschiede bei den Parametern AP, Gallensäuren, Glucose, Blut- pH- Wert, Bases Excess, Standardbicarbonat, pO₂, Hämatokrit sowie beim APP Laktoferrin.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse weisen auf einen Einfluss von *C.botulinum* auf die Gesundheit und Stabilität von Milchviehherden hin. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den pathogenetischen Weg des Erregers und die Wechselwirkungen mit verschiedenen Umweltfaktoren einzuschätzen.

Lars Bruhne

Studies on the interaction of a positive detection of antibodies against *Clostridium botulinum* and selected metabolic parameters as well as acute- phase- proteins and the prevalence of diseases, herd size and herd milk yield in dairy cattle

Institute of Bacteriology and Mycology
Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in October 2014

73 pages; 8 figures; 19 tables; 143 references; 69 pages appendix

Keywords: *Clostridium botulinum*, Botulism, acute- phase- proteins, metabolism, endometritis

Introduction: The bacterium *Clostridium botulinum* has been held accountable for several forms of disorders since it was discovered in 1897. These include, aside from the classical botulism in humans and animals with paralysis of the skeletal muscles, the wound botulism and the infantile botulism. Another form of disease in dairy cattle with a slow progress and unspecific symptoms, which is called visceral or chronic botulism is still in controversial discussion and has similarities with the human botulism in infants.

Aim of the research: The aim of this study was, through the statistical analysis of data from metabolic examinations of dairy herds, detection of antibodies against *C. botulinum* and the involvement of herd data (prevalence of several diseases, herd size and herd milk yield), to detect correlations between the presence of specific antibodies against *C. botulinum* and the state of health in dairy herds.

Material and Methods: Blood and urine samples were taken during approximately 70 herd visitations and were analysed. Here, samples were taken from ten cows during four different stages of lactation and pooled together. Metabolic parameters and acute- phase- proteins as well as the titer of antibodies against *C. Botulinum* were determined. By means of questionnaire the prevalence of common diseases, the herd size and herd milk yield were gathered. Two classes of antibodies (IgG and IgM) and two type groups of *C. botulinum* (types C/D and types A/B/E) were implied in the study. To interpret the metabolic parameters the analysis of variance (comparison of mean values) was used. The acute- phase- proteins were interpreted by use of the Mann and Whitney's u- test. For the comparison of occurrence

of antibodies against *C. botulinum* and the prevalence of the diseases, the herd size and the herd milk yield the Pearson's χ^2 - test was used.

Results: Various statistically verified correlations could be calculated: Disorders of the uterus (endometritis, puerperal disturbances) were more frequent in IgM- anti *C. botulinum* type C/D and A/B/E- antibody- positive farms.

Large herds tested positive for antibodies more frequently (IgG and IgM- anti- *C.botulinum* type C/D respectively A/B/E) than smaller herds.

Furthermore, a correlation in milk yield could be determined: The higher the milk yield (>9374,5 kg) the less frequent IgM- anti- *C. botulinum* type C/D- antibodies were detected.

The analysis of the metabolic parameters lead to the following results:

- In herds with positive detection of IgG- anti- *C. botulinum* type C/D there were significant differences in the parameters GLDH, GGT, bilirubin, urea, bases excess, total count of leucocytes and thromocytes as well as the acute- phase- protein lactoferrin.
- In herds with positive detection of IgG- anti- *C. botulinum* type A/B/E there were significant differences in the parameters GLDH, bile acids, glucose, blood pH, hematokrite, total count of erythrocytes and thrombocytes.
- In herds with positive detection of IgM- anti- *C. botulinum* type C/D there were significant differences in the parameters glucose, lactate, blood pH, bases excess, standard bicarbonate, pCO_2 as well as the acute- phase- protein lactoferrin.
- In herds with positive detection of IgM- anti- *C. botulinum* type A/B/E there were significant differences in the parameters AP, bile acids, glucose, blood pH, base excess, standard bicarbonate, pO_2 as well as the acute- phase- protein lactoferrin.

Conclusion: These results indicate an influence of *C. botulinum* on the health and the stability of the herds of dairy cattle. Further investigations are necessary to estimate the pathogenetic pathway and the interaction of the pathogen with environmental factors.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adlerova L, Bartoskova A, Faldyna M. Lactoferrin: a review. *Vet Med (Praha)* 2008;53:457-68.
- Albrecht E, Unglaub W. Zur Anwendung der GLDH- Bestimmung in Rinderproblembeständen. *Tierärztl Umschau*. 1992;47:427-30.
- Alghamdi AS, Foster DN, Carlson CS, Troedsson MH. Nitric oxide levels and nitric oxide synthase expression in uterine samples from mares susceptible and resistant to persistent breeding-induced endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53:230-7.
- Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, Gianfranceschi M, McCroskey LM, Hatheway CL. Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* in Italy. *J Infect Dis*. 1986;154:207-11.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today*. 1994;15:74-80.
- Binz T, Rummel A. Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem*. 2009;109:1584-95.
- Bobe G, Young JW, Beitz DC. Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2004;87:3105-24.
- Böhnel H. Botulismus- eine vergessene Erkrankung? *Berl.Münch.Tierärztl.Wschr*. 1999;112:139-145.
- Böhnel H, Schwagerick B, Gessler F. Visceral botulism--a new form of bovine *Clostridium botulinum* toxication. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2001;48:373-83.
- Boroff DA, DasGupta BR. Botulinum Toxin. In: Kadis S, Montie TC, Aij SJ, (Hrsg.). *Microbial Toxins*. New York and London: Academic Press; 1971: 1-68.
- Bostedt H. Enzymaktivitäten im Blutserum von Rindern in der Zeit um die Geburt. *Berl Münch Tierärztl Wschr*. 1974;87:365-71.
- Buhimschi I, Yallampalli C, Dong YL, Garfield RE. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1577-84.
- Burd ID, Ness A, DiMuzio P, Ren GY, Tulenko TN. *Clostridium botulinum* toxin A inhibits contractility in pregnant human myometrium in vitro. *Reprod Sci*. 2009;16:1001-4.
- Cato EP, Hash DE, Holdeman LV, Moore WE. Electrophoretic study of *Clostridium* species. *J Clin Microbiol*. 1982;15:688-702.
- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17:1019-25.
- Cobb SP, Hogg RA, Challoner DJ, Brett MM, Livesey CT, Sharpe RT et al. Suspected botulism in dairy cows and its implications for the safety of human food. *Vet Rec*. 2002;150:5-8.

- Collins MD, East AK. Phylogeny and taxonomy of the food-borne pathogen *Clostridium botulinum* and its neurotoxins. *J Appl Microbiol.* 1998;84:5-17.
- Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1-11.
- Cottrell DF, McGorum BC, Pearson GT. The neurology and enterology of equine grass sickness: a review of basic mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11:79-92.
- Dahlenborg M, Borch E, Radstrom P. Prevalence of *Clostridium botulinum* types B, E and F in faecal samples from Swedish cattle. *Int J Food Microbiol.* 2003;82:105-10.
- Dirksen G. Linksseitige Labmagenverlagerung. In: Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M, (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.* 2002a: 473-493.
- Dirksen G. Die Erweiterung, Verlagerung und Drehung des Labmagens beim Rind. *Zentralblatt für Veterinärmedizin.* 1961;8:121-6.
- Dirksen G. Entzündliche Darmkrankheiten. In: Dirksen G, Gründer H-D, Stöber M, (Hrsg.). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes.* Berlin: Parey Buchverlag; 2002b: 552-557.
- Dohmen MJ, Joop K, Sturk A, Bols PE, Lohuis JA. Relationship between intra-uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology.* 2000;54:1019-32.
- Dressler D. Antikörperversmitteltes Versagen der Botulinum-Toxin-Therapie. *Nervenarzt.* 2003;12:1098-104.
- Drillich M, Beetz O, Pfutzner A, Sabin M, Sabin HJ, Kutzer P et al. Evaluation of a systemic antibiotic treatment of toxic puerperal metritis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2001;84:2010-7.
- Drillich M, Pfutzner A, Sabin HJ, Sabin M, Heuwieser W. Comparison of two protocols for the treatment of retained fetal membranes in dairy cattle. *Theriogenology.* 2003;59:951-60.
- Eckersall PD, Conner JG. Bovine and canine acute phase proteins. *Vet Res Commun.* 1988;12:169-78.
- Emmanuel DG, Dunn SM, Ametaj BN. Feeding high proportions of barley grain stimulates an inflammatory response in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2008;91:606-14.
- Esslemont RJ, Peeler EJ. The scope for raising margins in dairy herds by improving fertility and health. *Br Vet J.* 1993;149:537-47.
- Foldi J, Kulcsar M, Pecsai A, Huyghe B, de SC, Lohuis JA et al. Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Reprod Sci.* 2006;96:265-81.
- Fujinaga Y, Inoue K, Watarai S, Sakaguchi Y, Arimitsu H, Lee JC et al. Molecular characterization of binding subcomponents of *Clostridium botulinum* type C progenitor toxin for intestinal epithelial cells and erythrocytes. *Microbiology.* 2004;150:1529-38.
- Fürll M, Dabbagh HN, Jäkel L. Körperkondition und Dislocatio abomasi (DA): Vergleichende Untersuchung zum Verhalten der Rückenfettdicke sowie weitere Kriterien bei Rindern. *Dtsch tierärztl Wschr.* 1999;106:5-9.

Fürll M, Krüger M. Alternative Möglichkeiten zur Prophylaxe der Dislocatio abomasi (DA) beim Rind. Prakt Tierarzt. 1999;coll. vet. XXIX:81-90.

Fürll M. Grundlagen der Stoffwechseldiagnostik und -überwachung. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen - Behandeln - Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fak., Univ. Leipzig; 2002: 28-44.

Fürll M, Sattler T, Wittek T. Fettmobilisationssyndrom - eine therapeutische Herausforderung. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen - Behandeln - Vorbeugen. Leipzig: Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Univers. Leipzig; 2002: 205-216.

Fürll M, Schäfer M. Lipolyse und Hyperbilirubinämie - ein Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Mh Vet Med. 1992;47:181-6.

Fürll M, Schäfer M. Hyperbilirubinämie bei Wiederkäuern. Mh Vet Med. 1993;48:183-7.

Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. J Auton Nerv Syst. 2000;81:87-96.

Garza JJ, Downard CD, Clayton N, Maher TJ, Fauza DO. Clostridium botulinum toxin inhibits myometrial activity in vitro: possible application on the prevention of preterm labor after fetal surgery. J Pediatr Surg. 2003;38:511-3.

Geishauser T, Reiche D, Schemann M. In vitro motility disorders associated with displaced abomasum in dairy cows. Neurogastroenterol Motil. 1998;10:395-401.

Gerlach H, Gerlach A, Schrödl W, Schottdorf B, Haufe S, Helm H et al. Oral Application of Charcoal and Humic acids to Dairy Cows Influences *Clostridium botulinum* Blood Serum Antibody Level and Glyphosate Excretion. J Clin Toxicol. 2014;4:186.

Jimenez DF, Ciccarelli AS. Another type of Clostridium botulinum. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abt 1 (Originale). 1970;215:221-4.

Goff JP, Horst RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. J Dairy Sci. 1997;80:1260-8.

Gould GW. History of science--spores. J Appl Microbiol. 2006;101:507-13.

Grecz N, Lin CA, Tang T, So WL, Sehgal LR. The nature of heat resistant toxin in spores of Clostridium botulinum. Jpn J Microbiol. 1967;11:384-94.

Gregory AR, Ellis TM, Jubb TF, Nickels RJ, Cousins DV. Use of enzyme-linked immunoassays for antibody to types C and D botulinum toxins for investigations of botulism in cattle. Aust Vet J. 1996;73:55-61.

Grohn YT, Rajala-Schultz PJ. Epidemiology of reproductive performance in dairy cows. Anim Reprod Sci. 2000;60-61:605-14.

Gruys E, Ederen AM, Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing T. Acute phase protein values in blood of cattle as indicator of animals with pathological processes. Arch Lebensmittelhyg. 1993;44:105-28.

- Habermann E, Dreyer F. Clostridial neurotoxins: handling and action at the cellular and molecular level. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1986;129:93-179.
- Hachenberg S, Weinkauff C, Hiss S, Sauerwein H. Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the peripartal period. *J Anim Sci.* 2007;85:1923-32.
- Hirsbrunner G, Knutti B, Liu I, Kupfer U, Scholtysik G, Steiner A. An in vitro study on spontaneous myometrial contractility in the cow during estrus and diestrus. *Anim Reprod Sci.* 2002;70:171-80.
- Hirvonen J, Huszenicza G, Kulcsar M, Pyorala S. Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology.* 1999;51:1071-83.
- Hofer JW, Davis J. Survival and dormancy of Clostridia spores. *Tex Med.* 1972;68:80-1.
- Holdemann LV, Brooks JB. Variation among strains of Clostridium botulinum. In: Mendel Herzberg, (Hrsg.). *Proceedings of the First U.S.-Japan Conference of Toxic Microorganism.* Washington: 1970: 278-286.
- Horvat J, Jovanovic M. THE CONCENTRATION OF TOTAL BILIRUBIN AND ACTIVITY OF AST, ALT, GLDH, CPK AND AP IN THE BLOOD OF COWS BEFORE AND AFTER CALVING. *Acta Vet (Beogr).* 1999;49:127-38.
- Hunter LC, Poxton IR. Systemic antibodies to Clostridium botulinum type C: do they protect horses from grass sickness (dysautonomia)? *Equine Vet J.* 2001;33:547-53.
- Huzzey JM, Duffield TF, Leblanc SJ, Veira DM, Weary DM, von Keyserlingk MA. Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. *J Dairy Sci.* 2009;92:621-5.
- Jenzer G, Mumenthaler M, Ludin HP, Robert F. [Type B botulism. Report on its mild forms with disorders mainly of the autonomic nervous system]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1974;104:685-93.
- Johannsen U, Menger S, Staufenbiel R, Klukas H. Untersuchungen zur Morphologie und Funktion der Leber von Hochleistungskühen 2 Wochen post partum. *Dtsch tierärztl Wschr.* 1993;100:177-81.
- Kasimanickam R, Duffield TF, Foster RA, Gartley CJ, Leslie KE, Walton JS et al. Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology.* 2004;62:9-23.
- Kehrli ME, Burton JL, Nonnecke BJ, Lee EK. Effects of stress on leukocyte trafficking and immune responses: implications for vaccination. *Adv Vet Med.* 1999;41:61-81.
- Kehrli ME, Jr., Nonnecke BJ, Roth JA. Alterations in bovine lymphocyte function during the periparturient period. *Am J Vet Res.* 1989b;50:215-20.
- Kehrli ME, Jr., Nonnecke BJ, Roth JA. Alterations in bovine neutrophil function during the periparturient period. *Am J Vet Res.* 1989a;50:207-14.
- Keller H. GLDH und G-GT-Aktivitäten im Serum gesunder und Leberegelbefallener Rinder. *Schweiz Arch Tierheilk.* 1978;120:189-93.

- Kolbe DR, Coe Clough NE. Correlation of *Clostridium botulinum* type C antitoxin titers in mink and guinea pigs to protection against type C intoxication in mink. *Anaerobe*. 2008;14:128-30.
- Kraft W. Hämatologie. In: Kraft W, Dürr UM, (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2005: 49-92.
- Kraft W, Dürr UM. Leber. In: Kraft W, Dürr UM, (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Veterinärmedizin*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2005: 145-169.
- Kraft W, Wirth W. Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt. In: Kraft W, Dürr UM, (Hrsg.). *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2005: 272-283.
- Krueger M, Schroedl W. Zur Bedeutung der Magen-Darm-Flora bei landwirtschaftlichen Nutztieren, ihre Regulation und Möglichkeiten der Beeinflussung. *Tierärztl Umschau*. 2004;59:41-6.
- Krüger M, Kleessen B, Grosse-Herrenthey A, Schrödl W. Untersuchungen zur Beeinflussung der Toxinexpression von *Clostridium botulinum* Typ B und C unter *in-vitro*-Bedingungen. *Futtermittelhygiene, Schriftenreihe der Sächsischen Landesanstalt für Landwirtschaft* 2007/28, 3-13.
- Kruger M, Grosse-Herrenthey A, Schrodli W, Gerlach A, Rodloff A. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of *Clostridium botulinum* in feces of cows, in animal feeds, in feces of the farmers, and in house dust. *Anaerobe*. 2012;18:221-3.
- Kruger M, Shehata AA, Grosse-Herrenthey A, Stander N, Schrodli W. Relationship between gastrointestinal dysbiosis and *Clostridium botulinum* in dairy cows. *Anaerobe*. 2014;27:100-5.
- Kruger M, Shehata AA, Schrodli W, Rodloff A. Glyphosate suppresses the antagonistic effect of *Enterococcus* spp. on *Clostridium botulinum*. *Anaerobe*. 2013a;20:74-8.
- Kruger M, Skau M, Shehata AA, Schrodli W. Efficacy of *Clostridium botulinum* types C and D toxoid vaccination in Danish cows. *Anaerobe*. 2013b.
- Kündig H, Thun R, Zerobin K, Bachmann B. Die Uterusmotorik des Rindes während Spätgravidität, Geburt und Puerperium 1. Die Spontanmotorik. *Schweiz Arch Tierheilkunde*. 1990;132:77-84.
- Leblanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Vet J*. 2008;176:102-14.
- Leblanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2002;85:2223-36.
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:127-33.
- Lee WC, Hsiao HC, Wu YL, Lin JH, Lee YP, Fung HP et al. Serum C-reactive protein in dairy herds. *Can J Vet Res*. 2003;67:102-7.

Lee WH, Riemann H. Correlation of toxic and non-toxic strains of *Clostridium botulinum* by DNA composition and homology. *J Gen Microbiol*. 1970;60:117-23.

Leise R. Weibliche Geschlechtsorgane. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 2 Eingeweide*. 1999: 393-434.

Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PM, Jacobsen S. Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Vet Res Commun*. 2008;32:575-82.

Maksymowych AB, Reinhard M, Malizio CJ, Goodnough MC, Johnson EA, Simpson LL. Pure botulinum neurotoxin is absorbed from the stomach and small intestine and produces peripheral neuromuscular blockade. *Infect Immun*. 1999;67:4708-12.

Maksymowych AB, Simpson LL. Binding and transcytosis of botulinum neurotoxin by polarized human colon carcinoma cells. *J Biol Chem*. 1998;273:21950-7.

Maksymowych AB, Simpson LL. Structural Features of the Botulinum Neurotoxin Molecule That Govern Binding and Transcytosis across Polarized Human Intestinal Epithelial Cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310:633-41.

Mallard BA, Dekkers JC, Ireland MJ, Leslie KE, Sharif S, Vankampen CL et al. Alteration in immune responsiveness during the peripartum period and its ramification on dairy cow and calf health. *J Dairy Sci*. 1998;81:585-95.

McCarthy HE, French NP, Edwards GB, Poxton IR, Kelly DF, Payne-Johnson CE et al. Equine grass sickness is associated with low antibody levels to *Clostridium botulinum*: a matched case-control study. *Equine Vet J*. 2004;36:123-9.

McCroskey LM, Hatheway CL, Fenicia L, Pasolini B, Aureli P. Characterization of an organism that produces type E botulinum toxin but which resembles *Clostridium butyricum* from the feces of an infant with type E botulism. *J Clin Microbiol*. 1986;23:201-2.

Mora S, Musunuru K, Blumenthal RS. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines. *Clin Chem*. 2009;55:219-28.

Morizaki N, Morizaki J, Hayashi RH, Garfield RE. A functional and structural study of the innervation of the human uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:218-28.

Nemesánsky E, Lott A. Gamma-Glutamyltransferase and its Isoenzymes: Progress and Problems. *Clin Chem*. 1985;31:797-803.

Neufeld B, Belihart-Neufeld A. Chronischer Viszeraler Botulismus in einem Kuhbestand im Allgäu. *Tierärztl Umschau*. 2004;59:19-24.

Nielsen BH, Jacobsen S, Andersen PH, Niewold TA, Heegaard PM. Acute phase protein concentrations in serum and milk from healthy cows, cows with clinical mastitis and cows with extramammary inflammatory conditions. *Vet Rec*. 2004;154:361-5.

Ohishi I, Sakaguchi G. Divergency of nicking of the toxin from the proteolytic activity of *Clostridium botulinum* of different types. *Jpn J Med Sci Biol*. 1979;32:130-2.

- Ontsouka EC, Niederberger M, Steiner A, Bruckmaier RM, Meylan M. Binding sites of muscarinic and adrenergic receptors in gastrointestinal tissues of dairy cows suffering from left displacement of the abomasum. *Vet J.* 2010;186:328-37.
- Paltrinieri S. The feline acute phase reaction. *Vet J.* 2008;177:26-35.
- Park JB, Simpson LL. Inhalational poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component. *Infect Immun.* 2003;71:1147-54.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res.* 2004;35:163-87.
- Petrides PE. Häm und Gallenfarbstoffe. In: Löffler G, Petrides PE, (Hrsg.). *Biochemie und Pathobiochemie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1998: 601-621.
- Pfannkuche H, Reiche D, Hoppe S, Schemann M. Cholinergic and noncholinergic innervation of the smooth muscle layers in the bovine abomasum. *Anat Rec.* 2002;267:70-7.
- Poulain B, Lonchamp E, Jover E, Popoff MR, Molgó J. Mechanisms of action of botulinum toxins and neurotoxins. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136:73-6.
- Pushpakumara PGA, Gardner NH, Reynolds CK, Beever DE, Wathes DC. Relationship between transition period diet, metabolic parameters and fertility in lactating dairy cows. *Theriogenology.* 2003;60 (2003):1165-85.
- Rehage J, Qualmann K, Meier C, Stockhofe-Zurwieden N, Hoeltershinken M, Pohlenz J. Total serum bile acid concentrations in dairy cows with fatty liver and liver failure. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1999;106:26-9.
- Runciman DJ, Anderson GA, Malmö J, Davis GM. Use of postpartum vaginoscopic (visual vaginal) examination of dairy cows for the diagnosis of endometritis and the association of endometritis with reduced reproductive performance. *Aust Vet J.* 2008;86:205-13.
- Sakaguchi G. Clostridium botulinum toxins. *Pharmacol Ther.* 1982;19:165-94.
- Schleberger C, Hochmann H, Barth H, Aktories K, Schulz GE. Structure and action of the binary C2 toxin from Clostridium botulinum. *J Mol Biol.* 2006;364:705-15.
- Schonfelder A, Schrödl W, Krüger M, Richter A, Sobiraj A. [Plasma haptoglobin concentration in cattle with surgically corrected torsio uteri intrapartum]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006;119:81-5.
- Schrödl W. Interaktion zwischen der intestinalen Mikrobiota und unspezifischen sowie spezifischen Effektorproteinen bei Milchkühen unter besonderer Berücksichtigung von *Clostridium botulinum*. [Habilschr.med.vet.] Leipzig: Univ. Leipzig; 2009.
- Schrödl W, Klimke K, Bruhne L, Krüger M, Staufienbiel R. Untersuchungen zur adaptiven Immunresponse gegen *Clostridium botulinum* in Rinderbeständen der BRD. *Berlin-Brandenburgischer Rindertag*, 35-37. 2008.
- Schrödl W, Jaekel L, Krueger M. C-reactive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose. *J Dairy Sci.* 2003;86:3313-20.

- Schroedl W, Kleessen B, Jaekel L, Shehata AA, Krueger M. Influence of the gut microbiota on blood acute-phase proteins. *Scand J Immunol.* 2014;79:299-304.
- Schwagerick B, Böhnel H. Eine chronische Erkrankung bei Milchkühen mit Nachweis von Botulinumtoxin- eine Fallstudie. *Prakt Tierarzt.* 2001;82:516-24.
- Seifert HSH. Evolution, Pathogenese und Epizootologie von Bodenseuchen. *Tierärztl.Umschau* 59, 9-12. 2004.
- Seifert HSH, Böhnel H. Clostridiosen. In: Blobel H, Schließer T, (Hrsg.). *Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren.* Stuttgart: Gustav Fischer Verlag Jena; 1995: 89-153.
- Sesardic D, Jones RG, Leung T, Alsop T, Tierney R. Detection of antibodies against botulinum toxins. *Mov Disord.* 2004;19 Suppl 8:S85-S91.
- Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schuberth HJ. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod.* 2009;81:1025-32.
- Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology.* 2006;65:1516-30.
- Sheldon IM, Noakes DE. Comparison of three treatments for bovine endometritis. *Vet Rec.* 1998;142:575-9.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H. Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction.* 2002;123:837-45.
- Sickinger M. Neuropeptidgehalt der bovinen Labmagenwand in Abhängigkeit von Rasse und Verlagerungszustand [Dissertation med. vet.] Giessen: Justus-Liebig-Universität-Giessen 2007.
- Siegel LS, Metzger JF. Toxin production by *Clostridium botulinum* type A under various fermentation conditions. *Appl Environ Microbiol.* 1979;38:606-11.
- Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:167-93.
- Smith BI, Donovan GA, Risco CA, Young CR, Stanker LH. Serum haptoglobin concentrations in Holstein dairy cattle with toxic puerperal metritis. *Vet Rec.* 1998;142:83-5.
- Smith BI, Kauffold J, Sherman L. Serum haptoglobin concentrations in dairy cattle with lameness due to claw disorders. *Vet J.* 2010;186:162-5.
- Smith LDS, Hobbs G. Genus III: *Clostridium*. Prazmowski 1880. In: Buchanan RE, Gibbons NE, (Hrsg.). *Bergey's manual of determinative bacteriology.* Baltimore: Williams&Wilkins; 1974: 551-572.
- Smith LPhD, Sugiyama HPhD. Botulinal Toxin: Structure and Pharmacology. In: Albert Balows PhD, (Hrsg.). *Botulism.* Atlanta: Thomas, Charles C; 1988a: 63-78.

Smith LPhD, Sugiyama HPhD. Cultural and Serological Characteristics. In: Albert Balows PhD, (Hrsg.). Botulism. Atlanta: Charles C Thomas; 1988b: 23-37.

Smith LPhD, Sugiyama HPhD. The Spore. In: Balows APhD, (Hrsg.). Botulism. Atlanta: Charles C Thomas; 1988c: 39-54.

Sonnabend WF, Sonnabend UP, Krech T. Isolation of *Clostridium botulinum* type G from Swiss soil specimens by using sequential steps in an identification scheme. *Appl Environ Microbiol.* 1987;53:1880-4.

Staufenbiel R, Arndt G, Schröder U, Gelfert C-C. Körperkondition und Stoffwechselstabilität als Grundlage für eine hohe Milchleistung bei ungestörter Fruchtbarkeit von Milchkühen- ein Beitrag zur Ableitung von Referenzwerten. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 111, 214-220. 2004.

Staufenbiel R, Ahmed MM, Baumgartner W, Gelfert CC. The use biochemical and hepatic parameters to predict treatment outcome of dairy cows suffering from displacement of the abomasum. *Dtsch Tierärztl Wschr.* 2007;114:225-30.

Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, Brenner DJ. Genetic confirmation of identities of neurotoxicogenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of infant botulism. *J Clin Microbiol.* 1988;26:2191-2.

Taneike T, Kitazawa T, Funakura H, Asanuma K, Tsuji S, Yamada M et al. Smooth muscle layer-specific variations in the autonomic innervation of bovine myometrium. *Gen Pharmacol.* 1999;32:91-100.

Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, Karadas F, Birhan YM. gamma-Glutamyltransferase is a promising biomarker for cardiovascular risk. *Med Hypotheses.* 2006;67:1060-4.

Turner M, Owen M. Rezeptormoleküle, die Antigene binden. In: Roitt IM, Brostoff J, Male DK, (Hrsg.). Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1995: 43-61.

Vallee BL, Auld DS. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry.* 1990;29:5647-59.

van der Strate BW, Beljaars L, Molema G, Harmsen MC, Meijer DK. Antiviral activities of lactoferrin. *Antiviral Res.* 2001;52:225-39.

Vollmerhaus B, Roos H. Speiseröhre, Magen, Darm, Darmanhangsdrüsen. In: Frewein J, Gasse H, Leiser R, Roos H, Thomé H, Vollmerhaus B et al., (Hrsg.). Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band 2 Eingeweide. Berlin: 1999: 159-195.

Wang Y, Sugiyama H. Botulism in metronidazole- treated conventional adult mice challenged orogastrically with spores of *Clostridium botulinum* type A or B. *Infect Immun.* 1984;46:715-9.

Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2540-8.

Wrobel KH, Kujat R. The bovine tubouterine junction: general innervation pattern and distribution of adrenergic, cholinergic, and peptidergic nerve fibers. *Cell Tissue Res.* 1993;274:493-501.

Zebeli Q, Dunn SM, Ametaj BN. Strong associations among rumen endotoxin and acute phase proteins with plasma minerals in lactating cows fed graded amounts of concentrate. *J Anim Sci.* 2010;88:1545-53.

Anhang

A	Tabellen	
B	Fragebogen Bestandsbesuch	147
C	Verwendete Referenzwerte	149
A.1	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis gegen <i>C. botulinum</i> und ausgewählten Krankheiten/Krankheitskomplexen in Milchviehherden	89
A.1.1	Beziehung zwischen dem IgG- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	89
A.1.2	Beziehung zwischen dem IgG- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	91
A.1.3	Beziehung zwischen dem IgM- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	93
A.1.4	Beziehung zwischen dem IgM- anti- <i>C. botulinum</i> - Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen	96
A.2	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis gegen <i>C. botulinum</i> und Herdengröße	98
A.2.1	Beziehung von IgG- anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße	98
A.2.2	Beziehung von IgG- anti- <i>C.botulinum</i> Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdengröße	98
A.2.3	Beziehung von IgM- anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße	99
A.2.4	Beziehung von IgM- anti- <i>C.botulinum</i> Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdengröße	100
A.3	Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis gegen <i>C. botulinum</i> und Herdenmilchleistung	100

A.3.1	Beziehung von IgG- anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung	100
A.3.2	Beziehung von IgG- anti- <i>C.botulinum</i> Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdenmilchleistung	101
A.3.3	Beziehung von IgM- anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung	102
A.3.4	Beziehung von IgM- anti- <i>C.botulinum</i> Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdenmilchleistung	102
A.4	Statistische Bewertung der blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie von Laktoferrin in Beziehung zu den Anti-<i>C. botulinum</i>-Antikörpern	103
A.4.1	Beziehung von IgG-anti- <i>C. botulinum</i> Typ C/D-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	103
A.4.2	Beziehung von IgG-anti- <i>C. botulinum</i> Typ A/B/E-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	114
A.4.3	Beziehung von IgM-anti- <i>C. botulinum</i> Typ C/D-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	124
A.4.4	Beziehung von IgM-anti- <i>C. botulinum</i> Typ A/B/E-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin	135
A.5	Berechnung für nicht normal verteilte Stoffwechseparameter und Akute-Phase-Proteine	147
A.5.1	Beziehung zwischen IgG-anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen	147
A.5.2	Beziehung zwischen IgG-anti- <i>C.botulinum</i> Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen	148
A.5.3	Beziehung zwischen IgM-anti- <i>C.botulinum</i> Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen	149

A.5.4	Beziehung zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen	150
-------	--	-----

A.1 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörnernachweis gegen *C. botulinum* und ausgewählten Krankheiten/Krankheitskomplexen in Milchviehherden

A.1.1 Beziehung zwischen dem IgG- anti-*C. botulinum*- Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Tab. 20 Beziehung zwischen dem IgG-anti-*C.botulinum*- Typ C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Fertilitätsprobleme		Stillbrünstigkeit		Schlechte Besamungsergebnisse	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	5	32	27	10	25	12
n Ak positiv	5	29	23	10	19	14
(Chi² Test) p	0,9		0,8		0,4	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Ovarzysten		Tot- und Schweregeburten		Kälbervitalitätsprobleme	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	27	10	23	14	35	2
n Ak positiv	25	8	23	10	31	2
(Chi² Test) p	0,8		0,5		0,9	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Nachgeburtshaltung		Puerperalstörungen		Endometritis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	20	17	26	11	19	18
n Ak positiv	17	17	18	16	13	20
(Chi² Test) p	0,7		0,1		0,3	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Mastitis		Klauenerkrankungen		Mortellaro	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	13	24	18	19	28	9
n Ak positiv	18	15	14	20	18	15
(Chi ² Test) p	0,1		0,5		0,06	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Klauensohlengeschwür		Panaritium		Arthritis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	29	8	33	4	35	2
n Ak positiv	25	9	27	6	30	3
(Chi ² Test) p	0,6		0,4		0,6	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Andere Lahmheiten		Stoffwechselstörungen		Ketose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	30	7	8	29	22	15
n Ak positiv	31	3	10	23	22	11
(Chi ² Test) p	0,2		0,4		0,5	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Festliegen		Verdauungsstörungen		Pansenazidose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	27	10	29	8	28	9
n Ak positiv	23	10	21	12	28	5
(Chi ² Test) p	0,8		0,2		0,3	

Fortsetzung Tab. 20

<u>Antikörpertiter</u>	Pansenalkalose		Labmagenverlagerung	
	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	36	1	24	13
n Ak positiv	32	1	21	12
(Chi² Test) p	0,9		0,9	

A.1.2 Beziehung zwischen dem IgG- anti-*C. botulinum*- Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Tab.21 Beziehung zwischen dem IgG- anti-*C.botulinum* Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Fertilitätsprobleme		Stillbrünstigkeit		Schlechte Besamungsergebnisse	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	3	38	30	10	26	14
n Ak positiv	7	23	20	10	18	12
(Chi² Test) p	0,06		0,4		0,7	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Ovarzysten		Tot- und Schweregeburten		Kälbervitalitätsprobleme	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	31	9	29	11	37	3
n Ak positiv	21	9	17	13	29	1
(Chi² Test) p	0,5		0,2		0,5	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Nachgeburtverhalten		Puerperalstörungen		Endometritis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	19	22	28	13	17	23
n Ak positiv	18	12	16	14	15	15
(Chi² Test) p	0,3		0,2		0,5	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Mastitis		Klauenerkrankungen		Mortellaro	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	15	25	16	25	25	15
n Ak positiv	16	14	16	14	21	9
(Chi² Test) p	0,2		0,2		0,5	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Klauensohlengeschwüre		Panaritium		Arthritis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	30	11	35	5	37	3
n Ak positiv	24	6	25	5	28	2
(Chi² Test) p	0,5		0,6		0,9	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Andere Lahmheiten		Stoffwechselstörungen		Ketose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	34	7	10	30	24	16
n Ak positiv	27	3	8	22	20	10
(Chi² Test) p	0,4		0,9		0,6	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Festliegen		Verdauungsstörungen		Pansenazidose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	27	13	29	11	31	9
n Ak positiv	23	7	21	9	25	5
(Chi² Test) p	0,4		0,8		0,5	

Fortsetzung Tab.21

<u>Antikörpertiter</u>	Pansenalkalose		Labmagenverlagerung	
	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	39	1	24	16
n Ak positiv	29	1	21	9
(Chi² Test) p	0,8		0,4	

A.1.3 Beziehung zwischen dem IgM- anti-*C. botulinum*- Typ
C/D-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter
Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Tab. 22 Beziehung zwischen dem IgM-anti-*C.botulinum*- Typ C/D-Nachweis im Blutserum
und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Fertilitätsprobleme		Stillbrünstigkeit		Schlechte Besamungsergebnisse	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	7	38	34	10	27	17
n Ak positiv	3	23	16	10	17	9
(Chi² Test) p	0,6		0,2		0,7	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Ovarzysten		Tot –und Schweregeburten		Kälbervitalitätsprobleme	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	33	11	31	13	42	2
n Ak positiv	19	7	15	11	24	2
(Chi² Test) p	0,9		0,3		0,6	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Nachgeburtsverhaltung		Endometritis		Mastitis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	26	19	24	20	20	24
n Ak positiv	11	15	8	18	11	15
(Chi² Test) p	0,2		0,05		0,8	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Klauenerkrankungen		Mortellaro		Klauensohlengeschwüre	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	20	25	29	15	34	11
n Ak positiv	12	14	17	9	20	6
(Chi² Test) p	0,9		1,0		0,9	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Panaritium		Arthritis		Andere Lahmheiten	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	38	6	41	3	39	6
n Ak positiv	22	4	24	2	22	4
(Chi² Test) p	0,8		0,9		0,8	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Stoffwechselstörungen		Ketose		Festliegen	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	13	31	30	14	32	12
n Ak positiv	5	21	14	12	18	8
(Chi² Test) p	0,3		0,2		0,8	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Verdauungsstörungen		Pansenazidose		Pansenalkalose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	34	10	37	7	42	2
n Ak positiv	16	10	19	7	26	0
(Chi² Test) p	0,2		0,3		0,3	

Fortsetzung Tab.22

<u>Antikörpertiter</u>	Labmagenverlagerung	
	nein	ja
n Ak negativ	31	13
n Ak positiv	14	12
(Chi² Test) p	0,2	

A.1.4 Beziehung zwischen dem IgM- anti-*C. botulinum*- Typ
A/B/E-Nachweis im Blutserum und dem Auftreten ausgewählter
Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

Tab.23 Beziehung zwischen dem IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E-Nachweis im Blutserum
und dem Auftreten ausgewählter Krankheiten/ Krankheitskomplexe in Milchviehbeständen

<u>Antikörpertiter</u>	Fertilitätsprobleme		Stillbrünstigkeit		Schlechte Besamungsergebnisse	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	7	48	39	15	33	21
n Ak positiv	3	13	11	5	11	5
(Chi ² Test) p	0,5		0,8		0,6	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Ovarzysten		Tot –und Schweregeburten		Kälbervitalitätsprobleme	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	41	12	38	16	51	3
n Ak positiv	10	6	8	8	15	1
(Chi ² Test) p	0,2		0,1		0,9	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Nachgeburtsverhalten		Endometritis		Mastitis	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	29	26	27	27	24	30
n Ak positiv	8	8	5	11	7	9
(Chi ² Test) p	0,8		0,2		1,0	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Klauenerkrankungen		Mortellaro		Klauensohlengeschwüre	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	23	32	36	18	43	12
n Ak positiv	9	7	10	6	11	5
(Chi ² Test) p	0,3		0,8		0,4	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Panaritium		Arthritis		Andere Lahmheiten	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	48	6	50	4	46	9
n Ak positiv	12	4	15	1	15	1
(Chi ² Test) p	0,2		0,9		0,3	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Stoffwechselstörungen		Ketose		Festliegen	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	14	40	31	23	39	15
n Ak positiv	4	12	13	3	11	5
(Chi ² Test) p	0,9		0,08		0,8	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Verdauungsstörungen		Pansenazidose		Pansenalkalose	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
n Ak negativ	40	14	43	11	52	2
n Ak positiv	10	6	13	3	16	0
(Chi ² Test) p	0,4		0,9		0,4	

Fortsetzung Tab.23

<u>Antikörpertiter</u>	Labmagenverlagerung	
	nein	ja
n Ak negativ	37	17
n Ak positiv	8	8
(Chi² Test) p	0,2	

A.2 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörnernachweis gegen *C. botulinum* und Herdengröße

A.2.1 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

Tab. 24 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	312-545	546-852	312-545	ab 852	546-852	ab 852
n Ak negativ	9	7	9	6	7	6
n Ak positiv	9	11	9	11	11	11
(Chi² Test) p	0,4		0,4		0,8	

A.2.2 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdengröße

Tab. 25 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	bis 311	312-545	bis 311	546-852	bis 311	ab 852
n Ak negativ	9	11	9	9	9	11
n Ak positiv	8	7	8	9	8	6
(Chi² Test) p	0,6		0,9		0,5	

Fortsetzung Tab. 25

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	312-545	546-852	312-545	ab 852	546-852	ab 852
n Ak negativ	11	7	11	11	9	11
n Ak positiv	7	9	7	6	9	6
(Chi² Test) p	0,5		0,8		0,4	

A.2.3 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

Tab. 26 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	bis 311	312-545	bis 311	546-852	bis 311	ab 852
n Ak negativ	12	16	12	8	12	10
n Ak positiv	5	2	5	10	5	7
(Chi² Test) p	0,2		0,1		0,5	

Fortsetzung Tab. 26

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n	
	546-852	ab 852
n Ak negativ	8	10
n Ak positiv	10	7
(Chi² Test) p	0,4	

A.2.4 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E –Antikörpern
zur Herdengröße

Tab. 27 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E -Antikörpern zur Herdengröße

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	bis 311	312-545	bis 311	546-852	bis 311	ab 852
n Ak negativ	15	15	15	13	15	12
n Ak positiv	2	3	2	5	2	5
(Chi² Test) p	0,7		0,2		0,2	

Fortsetzung Tab.27

<u>Antikörpertiter</u>	Herdengröße n		Herdengröße n		Herdengröße n	
	312-545	546-852	312-545	ab 852	546-852	ab 852
n Ak negativ	15	13	15	12	13	12
n Ak positiv	3	5	3	5	5	5
(Chi² Test) p	0,4		0,4		0,9	

A.3 Berechnung der Zusammenhänge zwischen Antikörpernachweis
gegen *C. botulinum* und Herdenmilchleistung

A.3.1 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern
zur Herdenmilchleistung

Tab. 28 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur
Herdenmilchleistung

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	<8225	8225-8700	<8225	8700-9374,5	<8225	>9374,5
n Ak negativ	10	9	10	11	10	6
n Ak positiv	8	7	8	8	8	10
(Chi² Test) p	0,97		0,89		0,29	

Fortsetzung Tab.28

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	8225-8700	8700-9374,5	8225-8700	>9374,5	8700-9374,5	>9374,5
n Ak negativ	9	11	9	6	11	6
n Ak positiv	7	8	7	10	8	10
(Chi² Test) p	0,92		0,29		0,23	

A.3.2 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdenmilchleistung

Tab. 29 Beziehung von IgG- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	<8225	8225-8700	<8225	8700-9374,5	<8225	>9374,5
n Ak negativ	10	10	10	11	10	8
n Ak positiv	8	6	8	8	8	8
(Chi² Test) p	0,68		0,89		0,75	

Fortsetzung Tab.29

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	8225-8700	8700-9374,5	8225-8700	>9374,5	8700-9374,5	>9374,5
n Ak negativ	10	11	10	8	11	8
n Ak positiv	6	8	6	8	8	8
(Chi² Test) p	0,78		0,48		0,64	

A.3.3 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

Tab. 30 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ C/D -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	<8225	8225-8700	<8225	8700-9374,5	<8225	>9374,5
n Ak negativ	12	10	12	8	12	14
n Ak positiv	6	6	6	11	6	2
(Chi² Test) p	0,8		0,13		0,15	

Fortsetzung Tab.30

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	8225-8700	8700-9374,5	8225-8700	>9374,5
n Ak negativ	10	8	10	14
n Ak positiv	6	11	6	2
(Chi² Test) p	0,23		0,1	

A.3.4 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E –Antikörpern zur Herdenmilchleistung

Tab. 31 Beziehung von IgM- anti- *C.botulinum* Typ A/B/E -Antikörpern zur Herdenmilchleistung

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	<8225	8225-8700	<8225	8700-9374,5	<8225	>9374,5
n Ak negativ	14	12	14	13	14	14
n Ak positiv	4	4	4	6	4	2
(Chi² Test) p	0,85		0,52		0,46	

Fortsetzung Tab.31

<u>Antikörpertiter</u>	Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg		Herdenmilchleistung kg	
	8225-8700	8700-9374,5	8225-8700	>9374,5	8700-9374,5	>9374,5
n Ak negativ	12	13	12	14	13	14
n Ak positiv	4	6	4	2	6	2
(Chi² Test) p	0,67		0,37		0,18	

A.4 Statistische Bewertung der blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie von Laktoferrin in Beziehung zu den Anti-*C. botulinum*-Antikörpern

A.4.1 Beziehung von IgG-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Antikörper und blut- chemischen und hämatologischen Parameter sowie Laktoferrin

Tab. 32 Zusammenhang zwischen IgG-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
ASAT IU/l (bis 80)	negativ	MW	70,9	112,2	88,1	100,5	0,43	0,001
		s	26,2	27,8	24,8	28,9		
	positiv	MW	70,3	126,4	90,5	96,6		
		s	9,6	66,1	15,0	21,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
CK IU/l (bis 100)	negativ	MW	121,3	205,5	140,7	144,3	0,24	0,001
		s	59,7	133,2	39,7	39,7		
	positiv	MW	122,4	359,0	139,0	144,5		
		s	36,0	728,6	28,1	39,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
AP IU/l (bis 300)	negativ	MW	53,7	58,5	45,8	50,7	0,23	0,001
		s	12,4	16,6	10,3	12,2		
	positiv	MW	56,5	53,8	43,6	48,2		
		s	11,3	8,7	5,9	8,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Proteine g/l (60-80)	negativ	MW	71,3	70,2	76,4	79,0	0,67	0,001
		s	4,1	4,3	4,5	3,0		
	positiv	MW	71,3	70,9	77,8	77,7		
		s	3,4	4,2	3,9	4,0		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Gallensäuren μmol/l (10-25)	negativ	MW	28,0	61,8	70,5	72,4	0,06	0,001
		s	8,6	21,2	23,6	23,8		
	positiv	MW	30,1	59,2	86,7	77,0		
		s	16,0	18,2	32,1	25,9		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Glucose mmol/l (2,2-3,3)	negativ	MW	3,5	2,9	3,1	3,1	0,44	0,001
		s	0,6	0,7	0,6	0,6		
	positiv	MW	3,4	3,0	2,9	3,1		
		s	0,6	0,6	0,5	0,7		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BHB μmol/l (bis 600)	negativ	MW	657,6	1179,4	881,0	710,3	0,61	0,001
		s	132,6	494,7	306,7	178,2		
	positiv	MW	641,3	1062,1	985,7	662,7		
		s	134,4	379,2	419,5	200,0		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Laktat mmol/l (0,66-2,2)	negativ	MW	1,3	1,0	1,0	1,2	0,18	0,001
		s	0,6	0,4	0,5	0,4		
	positiv	MW	1,5	1,1	1,1	1,3		
		s	0,5	0,3	0,4	0,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cholesterol mmol/l (>2)	negativ	MW	2,4	2,5	3,7	5,5	0,60	0,001
		s	0,4	0,8	0,8	0,7		
	positiv	MW	2,4	2,2	3,9	5,7		
		s	0,3	0,5	0,8	0,8		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Kreatinin µmol/l (88-177)	negativ	MW	86,5	79,0	71,9	63,5	0,21	0,001
		s	11,3	14,3	8,1	8,0		
	positiv	MW	85,6	77,5	69,1	63,1		
		s	8,6	8,7	6,4	6,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Se µg/l (60-90)	negativ	MW	62,9	79,7	87,9	81,2	0,79	0,001
		s	18,6	19,3	20,3	17,0		
	positiv	MW	63,7	76,7	90,1	83,6		
		s	14,1	15,4	19,6	16,8		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Fe µg/l (1200-1830)	negativ	MW	1637,2	1219,0	1260,3	1430,6	0,55	0,001
		s	264,3	186,7	198,6	139,0		
	positiv	MW	1625,5	1287,7	1230,3	1458,4		
		s	182,5	183,0	146,1	131,2		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cu µg/l (800-1200)	negativ	MW	766,3	889,8	874,9	844,4	0,12	0,17
		s	150,8	191,5	135,1	157,0		
	positiv	MW	800,0	920,6	943,1	1118,6		
		s	121,4	148,3	147,2	1439,5		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Zn µg/l (800-3000)	negativ	MW	861,0	760,4	809,4	916,9	0,02	0,001
		s	164,0	145,2	124,9	133,5		
	positiv	MW	919,6	757,0	870,6	958,3		
		s	128,7	116,6	132,0	104,7		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Mg mmol/l (0,8-1,3)	negativ	MW	0,9	0,9	1,0	1,0	0,21	0,001
		s	0,1	0,1	0,1	0,1		
	positiv	MW	0,9	0,9	1,0	1,0		
		s	0,1	0,1	0,1	0,1		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Ca mmol/l (2,3-2,8)	negativ	MW	2,5	2,4	2,5	2,5	0,91	0,001
		s	0,1	0,1	0,1	0,1		
	positiv	MW	2,5	2,4	2,5	2,5		
		s	0,1	0,2	0,1	0,1		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Phosphor mmol/l (1,6-2,3)	negativ	MW	2,1	1,8	1,8	2,0	0,08	0,001
		s	0,2	0,3	0,2	0,2		
	positiv	MW	2,1	1,7	1,8	2,0		
		s	0,2	0,2	0,2	0,2		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Na mmol/l (135-157)	negativ	MW	147,6	145,8	143,5	143,4	0,05	0,001
		s	2,9	6,5	3,5	6,0		
	positiv	MW	146,3	146,0	142,1	141,6		
		s	2,9	5,2	2,4	4,3		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
K mmol/l (3,5-4,5)	negativ	MW	4,5	4,5	4,5	4,5	0,34	0,15
		s	0,3	0,3	0,3	0,4		
	positiv	MW	4,4	4,5	4,5	4,4		
		s	0,2	0,3	0,2	0,3		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cl mmol/l (95-110)	negativ	MW	107,5	101,4	101,6	98,6	0,26	0,001
		s	3,7	4,2	3,1	4,3		
	positiv	MW	106,7	99,9	99,7	98,9		
		s	3,6	18,0	4,1	3,2		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Blut) 7,36-7,44	negativ	MW	7,4	7,4	7,4	7,4	0,02	0,01
		s	0,0	0,0	0,0	0,0		
	positiv	MW	7,4	7,4	7,4	7,4		
		s	0,0	0,0	0,0	0,0		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Standardbikarbonat mmol/l (23,5-27)	negativ	MW	26,4	27,6	27,7	27,8	0,07	0,001
		s	1,3	1,6	1,6	1,5		
	positiv	MW	26,2	27,1	27,4	27,4		
		s	1,6	1,6	1,7	1,3		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pCO ₂ mmHg (35-53)	negativ	MW	41,7	46,0	46,4	44,9	0,93	0,001
		s	3,3	3,1	4,3	4,6		
	positiv	MW	42,3	45,7	45,5	45,7		
		s	4,1	3,9	3,9	4,1		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pO ₂ mmHg (98)	negativ	MW	98,1	88,0	89,2	95,1	0,73	0,03
		s	13,8	9,7	15,0	16,4		
	positiv	MW	94,3	90,2	92,1	91,2		
		s	14,5	15,7	15,9	13,8		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Hämatokrit % (28-38)	negativ	MW	32,8	30,7	28,0	29,2	0,67	0,001
		s	1,8	1,7	1,4	1,5		
	positiv	MW	32,8	31,2	28,0	29,1		
		s	2,2	1,8	1,6	1,9		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Erythrozyten T/l (5-10)	negativ	MW	6,7	6,4	5,9	6,2	0,27	0,001
		s	0,4	0,4	0,6	0,4		
	positiv	MW	6,8	6,4	5,9	6,3		
		s	0,5	0,4	0,6	0,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NSBA gesamt mmol/l (80-220)	negativ	MW	103,7	102,6	139,2	147,7	0,17	0,010
		s	51,4	52,6	49,9	58,6		
	positiv	MW	97,3	103,3	161,8	166,1		
		s	52,2	45,9	49,4	50,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Urin) 7-8,4	negativ	MW	8,1	8,2	8,3	8,3	0,96	0,001
		s	0,4	0,3	0,2	0,2		
	positiv	MW	8,0	8,2	8,3	8,3		
		s	0,5	0,2	0,2	0,2		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Basen mmol/l (150-250)	negativ	MW	186,7	190,3	221,0	224,5	0,36	0,001
		s	56,0	56,3	47,9	56,9		
	positiv	MW	176,0	185,8	243,9	240,2		
		s	57,5	45,0	48,6	44,8		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Säuren mmol/l (50-100)	negativ	MW	76,2	77,0	74,2	70,2	0,14	0,22
		s	19,7	19,1	17,4	18,7		
	positiv	MW	71,8	71,5	74,1	67,5		
		s	15,9	13,9	15,5	18,4		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NH ₄ ⁺ mmol/l (<10)	negativ	MW	7,4	10,7	7,6	6,6	0,86	0,001
		s	3,6	6,7	2,7	2,5		
	positiv	MW	6,9	11,0	8,1	6,8		
		s	2,4	6,4	4,1	2,0		

Fortsetzung Tab.32

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
B/S-Quotient (2,5-4,8)	negativ	MW	2,5	2,5	3,1	3,4	0,09	0,001
		s	0,7	0,7	0,9	1,2		
	positiv	MW	2,5	2,7	3,4	3,8		
		s	0,8	0,7	0,9	1,2		

A.4.2 Beziehung von IgG-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-Antikörper
und blut- chemischen und hämatologischen Parameter
sowie Laktoferrin

Tab. 33 Zusammenhang zwischen IgG-anti-*C.botulinum* Typ A/B/E-Nachweis und
blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
ASAT IU/l (bis 80)	negativ	MW	73,41	119,94	92,76	102,24	0,16	0,001
		s	23,22	57,32	24,13	29,49		
	positiv	MW	67,09	119,06	85,53	94,45		
		s	14,15	45,21	14,50	19,24		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
CK IU/l (bis 100)	negativ	MW	115,29	311,55	137,03	139,61	0,85	0,001
		s	34,89	727,33	31,37	32,86		
	positiv	MW	130,19	256,03	143,00	149,58		
		s	63,03	175,08	37,00	45,02		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
AP IU/l (bis 300)	negativ	MW	55,27	55,03	45,09	48,18	0,56	0,001
		s	12,09	12,71	8,56	8,44		
	positiv	MW	54,66	57,23	44,20	50,74		
		s	11,75	13,87	8,26	12,18		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Proteine g/l (60-80)	negativ	MW	71,66	71,21	77,55	78,64	0,05	0,001
		s	3,83	4,38	4,80	4,23		
	positiv	MW	70,81	69,87	76,53	78,03		
		s	3,71	4,07	3,49	2,83		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GGT IU/l (bis 50)	negativ	MW	24,12	24,76	34,76	36,61	0,89	0,001
		s	3,81	5,32	17,31	8,44		
	positiv	MW	23,84	25,71	34,47	36,84		
		s	3,68	5,86	13,42	6,80		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BHB $\mu\text{mol/l}$ (bis 600)	negativ	MW	659,27	1084,45	937,03	697,67	0,90	0,001
		s	140,31	378,49	316,51	200,44		
	positiv	MW	637,56	1155,52	931,00	673,10		
		s	123,64	499,97	425,20	180,08		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Laktat mmol/l (<2)	negativ	MW	1,47	1,09	1,04	1,24	0,35	0,001
		s	0,61	0,29	0,39	0,39		
	positiv	MW	1,34	0,95	1,07	1,25		
		s	0,42	0,41	0,47	0,47		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cholesterol mmol/l (>2)	negativ	MW	2,35	2,29	3,76	5,55	0,23	0,001
		s	0,35	0,69	0,81	0,85		
	positiv	MW	2,51	2,37	3,85	5,61		
		s	0,36	0,67	0,81	0,60		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Bilirubin µmol (bis 5,0)	negativ	MW	2,81	6,71	3,28	2,05	0,73	0,001
		s	0,97	2,91	1,26	0,55		
	positiv	MW	3,13	6,15	3,59	2,27		
		s	1,32	2,91	1,69	1,01		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Kreatinin µmol/l (88-177)	negativ	MW	83,98	74,52	69,27	61,76	0,001	0,001
		s	10,23	7,66	7,02	5,50		
	positiv	MW	88,72	82,13	71,73	64,97		
		s	9,28	13,91	7,60	8,31		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Harnstoff mmol/l (3,3-5)	negativ	MW	4,35	4,23	4,80	5,47	0,64	0,001
		s	0,98	0,94	0,86	1,00		
	positiv	MW	4,25	3,93	4,41	5,35		
		s	1,11	0,98	1,04	1,14		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Se µg/l (60-90)	negativ	MW	59,02	75,67	86,91	81,42	0,01	0,001
		s	14,52	15,42	17,57	16,00		
	positiv	MW	68,81	80,77	91,33	83,55		
		s	17,42	19,07	22,05	17,86		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Fe µg/l (1200-1830)	negativ	MW	1598,15	1274,06	1225,21	1437,48	0,31	0,001
		s	192,73	172,47	157,58	131,12		
	positiv	MW	1674,44	1233,52	1266,97	1452,87		
		s	262,08	201,17	189,13	140,05		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cu μg/l (800-1200)	negativ	MW	767,78	902,69	926,61	1116,06	0,31	0,18
		s	126,40	143,21	132,91	1442,91		
	positiv	MW	801,25	909,23	890,77	847,10		
		s	150,72	195,40	156,18	125,37		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Zn μg/l (800-3000)	negativ	MW	875,93	742,94	831,34	926,27	0,01	0,001
		s	141,64	120,25	129,03	124,07		
	positiv	MW	907,45	774,74	852,76	951,06		
		s	160,62	139,24	135,02	116,96		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Mg mmol/l (0,8-1,3)	negativ	MW	0,91	0,87	0,97	0,97	0,03	0,001
		s	0,06	0,08	0,09	0,06		
	positiv	MW	0,92	0,90	1,00	0,98		
		s	0,08	0,07	0,09	0,05		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Ca mmol/l (2,3-2,8)	negativ	MW	2,48	2,35	2,44	2,53	0,001	0,001
		s	0,12	0,15	0,10	0,10		
	positiv	MW	2,52	2,39	2,50	2,56		
		s	0,11	0,15	0,10	0,09		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Phospho mmol/l (1,6-2,3)	negativ	MW	2,06	1,76	1,82	2,02	0,89	0,001
		s	0,21	0,28	0,20	0,21		
	positiv	MW	2,07	1,79	1,82	2,00		
		s	0,25	0,30	0,18	0,16		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Na mmol/l (135-157)	negativ	MW	146,49	144,76	142,76	141,52	0,01	0,001
		s	2,78	3,32	3,50	3,68		
	positiv	MW	147,63	147,10	142,87	143,42		
		s	3,04	7,55	2,47	6,37		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
K mmol/l (3,5-4,5)	negativ	MW	4,37	4,42	4,49	4,37	0,001	0,19
		s	0,21	0,24	0,25	0,34		
	positiv	MW	4,45	4,57	4,51	4,54		
		s	0,30	0,28	0,27	0,28		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
CI mmol/l (95-110)	negativ	MW	107,41	98,98	100,97	98,64	0,54	0,001
		s	3,50	17,89	3,54	2,92		
	positiv	MW	106,66	102,29	100,33	98,90		
		s	3,88	3,88	4,00	4,52		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Standardbikarbonat mmol/l (23,5-27)	negativ	MW	26,28	27,46	27,50	27,58	0,92	0,001
		s	1,68	1,59	2,02	1,47		
	positiv	MW	26,36	27,23	27,60	27,57		
		s	1,13	1,62	1,21	1,36		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pCO ₂ mmHg (35-53)	negativ	MW	41,34	45,39	45,76	44,94	0,06	0,001
		s	3,32	3,34	4,37	4,53		
	positiv	MW	42,84	46,35	46,13	45,77		
		s	3,95	3,71	3,82	4,08		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pO ₂ mmHg (98)	negativ	MW	98,05	90,27	89,21	93,64	0,54	0,04
		s	14,39	13,20	14,82	15,20		
	positiv	MW	94,00	88,00	92,23	92,52		
		s	13,84	13,06	16,12	15,23		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BE mmol/l (-0,5 bis 4,5)	negativ	MW	2,61	3,21	3,18	3,42	0,58	0,01
		s	1,57	1,58	1,86	1,37		
	positiv	MW	2,54	2,98	3,20	3,29		
		s	0,98	1,49	1,21	1,31		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Leukozyten G/l (5-10)	negativ	MW	7,97	7,31	7,34	7,68	0,63	0,001
		s	1,05	1,04	0,94	0,72		
	positiv	MW	7,97	7,51	7,49	7,56		
		s	1,01	1,08	0,65	1,06		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NSBA gesamt mmol/l (80-220)	negativ	MW	99,79	100,88	150,48	154,15	0,61	0,001
		s	50,19	44,73	56,39	58,83		
	positiv	MW	101,73	105,16	150,97	160,42		
		s	53,98	53,62	44,19	51,13		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Urin) (7-8,4)	negativ	MW	8,06	8,17	8,29	8,28	0,78	0,001
		s	0,54	0,22	0,20	0,21		
	positiv	MW	8,10	8,17	8,27	8,30		
		s	0,36	0,33	0,17	0,18		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Basen mmol/l (150-250)	negativ	MW	181,83	186,52	233,48	229,70	0,80	0,001
		s	56,68	48,87	51,88	55,08		
	positiv	MW	181,25	189,52	231,67	235,74		
		s	57,35	52,79	47,04	47,44		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Säuren mmol/l (50-100)	negativ	MW	75,54	74,86	74,91	68,83	0,46	0,23
		s	19,15	18,37	18,10	21,50		
	positiv	MW	72,22	73,44	73,27	68,77		
		s	16,42	15,03	14,42	14,83		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NH ₄ ⁺ mmol/l (<10)	negativ	MW	7,30	10,80	8,18	6,77	0,67	0,001
		s	3,37	4,71	4,30	2,23		
	positiv	MW	7,03	10,97	7,53	6,65		
		s	2,64	8,07	2,26	2,27		

Fortsetzung Tab.33

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
B/S- Quotient (2,5-4,8)	negativ	MW	2,43	2,56	3,26	3,65	0,76	0,001
		s	0,68	0,65	1,09	1,42		
	positiv	MW	2,57	2,63	3,23	3,61		
		s	0,85	0,72	0,69	1,00		

A.4.3 Beziehung von IgM-anti-*C. botulinum* Typ C/D-Antikörper
und blut- chemischen und hämatologischen Parameter
sowie Laktoferrin

Tab.34 Zusammenhang zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ C/D-Nachweis und
blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
ASAT IU/l (bis 80)	negativ	MW	71,19	122,21	88,57	99,83	0,50	0,001
		s	24,12	61,61	22,60	28,12		
	positiv	MW	69,65	114,36	90,81	95,86		
		s	8,22	21,78	15,05	18,59		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
CK IU/l (bis 100)	negativ	MW	121,72	320,21	141,07	145,62	0,43	0,01
		s	43,66	651,32	35,78	42,41		
	positiv	MW	122,00	216,77	137,48	142,18		
		s	59,37	129,09	30,89	33,12		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
AP IU/l (bis 300)	negativ	MW	55,53	55,90	44,19	48,93	0,74	0,001
		s	12,10	13,39	8,07	11,21		
	positiv	MW	54,04	56,45	45,62	50,36		
		s	11,59	13,20	9,04	8,86		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Proteine g/l (60-80)	negativ	MW	71,26	69,95	77,38	78,36	0,67	0,001
		s	3,95	3,91	4,15	3,60		
	positiv	MW	71,35	71,73	76,43	78,32		
		s	3,51	4,71	4,41	3,70		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GLDH IU/l(bis 30)	negativ	MW	12,88	21,64	27,91	35,47	0,35	0,001
		s	5,58	21,39	13,68	26,61		
	positiv	MW	12,23	26,30	31,70	36,53		
		s	6,65	23,00	20,78	17,78		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GGT IU/l (bis 50)	negativ	MW	24,13	25,19	34,67	36,38	0,91	0,001
		s	4,19	5,02	15,86	8,02		
	positiv	MW	23,77	25,27	34,52	37,36		
		s	2,78	6,60	15,00	6,95		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (bis 5,0)	negativ	MW	2,77	6,64	3,19	2,13	0,45	0,001
		s	0,99	3,05	1,19	0,83		
	positiv	MW	3,27	6,05	3,91	2,20		
		s	1,33	2,62	1,88	0,78		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Gallensäuren $\mu\text{mol/l}$ (10-25)	negativ	MW	26,90	61,22	80,16	71,72	0,47	0,001
		s	8,00	20,40	31,79	23,42		
	positiv	MW	32,80	59,05	75,78	80,64		
		s	17,91	18,35	23,59	26,79		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BHB $\mu\text{mol/l}$ (bis 600)	negativ	MW	657,98	1064,79	903,55	682,26	0,14	0,001
		s	132,52	378,26	326,83	178,43		
	positiv	MW	634,88	1222,14	995,38	692,45		
		s	134,63	531,86	444,51	213,95		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cholesterol mmol/l (>2)	negativ	MW	2,39	2,19	3,89	5,50	0,19	0,001
		s	0,36	0,54	0,64	0,71		
	positiv	MW	2,47	2,60	3,62	5,73		
		s	0,36	0,82	1,06	0,77		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Kreatinin μmol/l (88-177)	negativ	MW	84,89	79,02	69,02	63,00	0,21	0,001
		s	10,69	12,33	5,97	7,25		
	positiv	MW	88,15	76,64	73,29	63,91		
		s	8,54	10,44	9,03	7,02		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Harnstoff mmol/l (3,3-5)	negativ	MW	4,36	4,09	4,70	5,52	0,16	0,001
		s	1,03	0,91	0,92	1,06		
	positiv	MW	4,20	4,07	4,46	5,20		
		s	1,03	1,08	1,04	1,07		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Se μg/l (60-90)	negativ	MW	64,21	79,74	91,07	83,69	0,07	0,001
		s	14,47	15,94	18,53	16,68		
	positiv	MW	61,69	75,09	84,90	80,09		
		s	19,82	19,77	22,00	17,23		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Fe µg/l (1200-1830)	negativ	MW	1657,98	1262,14	1256,69	1435,19	0,29	0,001
		s	257,11	197,49	194,74	133,40		
	positiv	MW	1583,88	1239,68	1221,90	1463,55		
		s	153,22	167,00	119,89	138,20		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cu µg/l (800-1200)	negativ	MW	782,09	913,54	905,74	1036,86	0,57	0,28
		s	147,40	180,68	143,36	1283,82		
	positiv	MW	783,12	891,68	917,14	888,27		
		s	120,66	149,48	149,73	130,27		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Zn µg/l (800-3000)	negativ	MW	889,70	746,71	823,79	935,19	0,15	0,001
		s	144,91	126,98	122,82	111,50		
	positiv	MW	889,12	782,33	880,74	944,18		
		s	161,76	135,52	143,87	138,34		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Mg mmol/l (0,8-1,3)	negativ	MW	0,92	0,87	1,00	0,98	0,32	0,001
		s	0,07	0,07	0,08	0,05		
	positiv	MW	0,91	0,90	0,96	0,97		
		s	0,07	0,08	0,10	0,06		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Ca mmol/l (2,32-2,8)	negativ	MW	2,49	2,35	2,48	2,53	0,27	0,001
		s	0,12	0,15	0,11	0,09		
	positiv	MW	2,50	2,41	2,45	2,56		
		s	0,09	0,14	0,11	0,10		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Phosphor mmol/l (1,61-2,3)	negativ	MW	2,09	1,76	1,81	1,99	0,62	0,001
		s	0,24	0,30	0,18	0,16		
	positiv	MW	2,03	1,79	1,84	2,05		
		s	0,18	0,28	0,22	0,23		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Na mmol/l (135-157)	negativ	MW	147,26	145,90	142,71	142,55	0,72	0,001
		s	2,84	5,54	3,05	5,37		
	positiv	MW	146,50	145,86	143,00	142,23		
		s	3,08	6,50	3,05	4,99		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
K mmol/l (3,5-4,5)	negativ	MW	4,42	4,49	4,51	4,46	0,53	0,001
		s	0,30	0,27	0,25	0,34		
	positiv	MW	4,38	4,48	4,49	4,44		
		s	0,17	0,27	0,27	0,28		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cl mmol/l (95-110)	negativ	MW	107,30	102,05	100,57	98,69	0,25	0,001
		s	3,63	4,16	3,86	4,12		
	positiv	MW	106,69	97,79	100,86	98,91		
		s	3,77	21,72	3,60	3,01		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pCO ₂ mmHg (35-53)	negativ	MW	41,70	45,83	45,48	45,40	0,30	0,001
		s	3,41	3,67	4,16	4,38		
	positiv	MW	42,54	45,91	46,86	45,23		
		s	4,10	3,32	3,86	4,25		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Hämatokrit % (28-38)	negativ	MW	32,64	31,03	28,06	29,24	0,65	0,001
		s	2,07	1,87	1,56	1,64		
	positiv	MW	32,98	30,78	27,84	28,94		
		s	1,74	1,50	1,30	1,90		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Erythrozyten T/l (5-10)	negativ	MW	6,74	6,43	5,88	6,24	0,81	0,001
		s	0,56	0,44	0,62	0,41		
	positiv	MW	6,73	6,40	5,92	6,30		
		s	0,27	0,33	0,67	0,42		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Leukozyten G/l (5-10)	negativ	MW	7,97	7,53	7,41	7,72	0,23	0,001
		s	1,09	1,17	0,85	0,95		
	positiv	MW	7,96	7,20	7,42	7,44		
		s	0,91	0,80	0,72	0,80		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Thrombozyten G/l (300-800)	negativ	MW	355,53	403,59	493,33	432,63	0,19	0,001
		s	53,59	60,83	84,70	79,22		
	positiv	MW	338,68	381,81	498,30	422,00		
		s	53,50	54,08	39,07	48,05		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NSBA gesamt mmol/l (80-220)	negativ	MW	98,70	99,69	149,76	158,14	0,58	0,001
		s	50,08	41,46	48,92	47,82		
	positiv	MW	104,15	109,18	152,62	155,36		
		s	54,89	61,26	54,84	67,59		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Urin) (7-8,4)	negativ	MW	8,07	8,17	8,28	8,30	1,00	0,001
		s	0,47	0,28	0,19	0,19		
	positiv	MW	8,07	8,18	8,29	8,26		
		s	0,48	0,26	0,17	0,19		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. N		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Basen mmol/l (150-250)	negativ	MW	178,19	183,93	232,02	231,79	0,35	0,001
		s	55,14	43,08	45,76	45,88		
	positiv	MW	187,69	195,68	233,81	234,23		
		s	59,69	62,53	56,76	61,26		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Säuren mmol/l (50-100)	negativ	MW	72,59	73,24	74,36	67,27	0,24	0,32
		s	17,48	16,56	16,32	17,81		
	positiv	MW	76,79	75,95	73,67	71,73		
		s	18,84	17,26	16,80	19,64		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NH ₄ ⁺ mmol/l (<10)	negativ	MW	6,78	11,01	8,02	6,42	0,58	0,001
		s	2,66	6,39	3,89	2,19		
	positiv	MW	7,92	10,64	7,57	7,27		
		s	3,61	6,86	2,50	2,27		

Fortsetzung Tab.34

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
B/S- Quotient (2,5-4,8)	negativ	MW	2,49	2,57	3,25	3,68	0,81	0,001
		s	0,77	0,62	0,92	1,13		
	positiv	MW	2,49	2,63	3,23	3,53		
		s	0,76	0,81	0,93	1,41		

A.4.4 Beziehung von IgM-anti-*C. botulinum* Typ A/B/E-Antikörper
und blut- chemischen und hämatologischen Parameter
sowie Laktoferrin

Tab.35 Zusammenhang zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und
blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
ASAT IU/l (bis 80)	negativ	MW	69,9	120,4	89,9	98,4	0,89	0,001
		s	21,9	57,9	21,9	26,8		
	positiv	MW	73,2	116,5	87,6	98,7		
		s	10,4	19,8	14,5	19,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
CK IU/l (bis 100)	negativ	MW	120,5	298,4	141,2	146,7	0,67	0,001
		s	40,6	607,4	34,1	41,4		
	positiv	MW	126,4	239,9	135,7	137,1		
		s	74,4	104,2	34,6	31,3		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Proteine g/l (60-80)	negativ	MW	71,2	70,5	76,9	78,3	0,51	0,001
		s	3,6	4,2	4,3	3,6		
	positiv	MW	71,5	70,7	77,7	7847,0		
		s	4,5	4,6	4,1	3,7		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GLDH UI (bis 30)	negativ	MW	12,1	22,3	28,9	34,4	0,20	0,001
		s	5,4	20,2	16,6	24,9		
	positiv	MW	14,7	26,3	30,0	40,4		
		s	7,4	27,4	15,8	20,0		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
GGT IU/l (bis 50)	negativ	MW	23,9	25,6	33,9	35,7	0,21	0,001
		s	3,8	5,1	15,7	7,3		
	positiv	MW	24,5	24,1	37,0	40,1		
		s	3,6	6,9	15,0	7,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
BHB $\mu\text{mol/l}$ (bis 600)	negativ	MW	648,7	1110,9	925,8	685,1	0,67	0,001
		s	139,1	433,6	320,3	184,3		
	positiv	MW	653,4	1145,1	960,9	687,9		
		s	111,2	472,4	507,8	213,4		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Laktat mmol/l (<2)	negativ	MW	1,4	1,0	1,0	1,2	0,24	0,001
		s	0,5	0,3	0,4	0,4		
	positiv	MW	1,4	1,1	1,1	1,4		
		s	0,5	0,4	0,5	0,6		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cholesterol mmol/l (>2)	negativ	MW	2,4	2,3	3,8	5,5	0,42	0,001
		s	0,4	0,6	0,7	0,7		
	positiv	MW	2,4	2,5	3,7	5,8		
		s	0,3	0,9	1,1	0,8		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ (bis 5)	negativ	MW	2,9	6,5	3,4	2,1	0,95	0,001
		s	1,1	3,0	1,3	0,8		
	positiv	MW	3,1	6,2	3,5	2,3		
		s	1,4	2,6	2,0	0,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (88-177)	negativ	MW	85,1	77,1	69,3	62,3	0,001	0,001
		s	10,5	11,9	6,7	5,7		
	positiv	MW	89,4	81,9	74,1	66,6		
		s	7,6	10,5	8,4	10,2		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Harnstoff mmol/l (3,3-5)	negativ	MW	4,34	4,11	4,67	5,44	0,26	0,001
		s	0,98	0,99	0,99	1,01		
	positiv	MW	4,16	4,00	4,43	5,30		
		s	1,22	0,92	0,87	1,25		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Se µg/l (60-90)	negativ	MW	62,8	78,4	89,4	82,4	0,98	0,001
		s	15,6	15,2	20,5	16,7		
	positiv	MW	65,2	77,3	87,9	82,7		
		s	19,8	23,7	18,1	17,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Fe µg/l (1200-1830)	negativ	MW	1648,4	1279,3	1269,2	1456,4	0,001	0,001
		s	233,0	189,5	184,5	139,4		
	positiv	MW	1571,6	1173,1	1168,0	1407,5		
		s	200,8	155,4	100,7	114,2		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cu µg/l (800-1200)	negativ	MW	782,8	905,2	912,5	1017,1	0,64	0,44
		s	148,1	155,7	145,8	1188,1		
	positiv	MW	781,1	908,2	900,1	883,3		
		s	94,7	214,3	144,4	145,0		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Zn $\mu\text{mol/l}$ (800-3000)	negativ	MW	889,3	754,3	822,7	932,7	0,13	0,001
		s	148,3	134,3	132,3	120,7		
	positiv	MW	890,3	772,5	899,1	956,4		
		s	160,2	117,8	113,5	121,5		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Mg mmol/l (0,8-1,3)	negativ	MW	0,9	0,9	1,0	1,0	0,16	0,001
		s	0,1	0,1	0,1	0,1		
	positiv	MW	0,9	0,9	1,0	1,0		
		s	0,1	0,1	0,1	0,1		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Ca mmol/l (2,3-2,8)	negativ	MW	2,5	2,4	2,5	2,5	0,41	0,001
		s	0,1	0,2	0,1	0,1		
	positiv	MW	2,5	2,4	2,5	2,5		
		s	0,1	0,2	0,1	0,1		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Phosphor mmol/l (1,6-2,3)	negativ	MW	2,1	1,8	1,8	2,0	0,88	0,001
		s	0,2	0,3	0,2	0,2		
	positiv	MW	2,0	1,8	1,9	2,0		
		s	0,3	0,2	0,2	0,2		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Na mmol/l (135-157)	negativ	MW	147,0	145,6	142,9	142,2	0,40	0,001
		s	2,8	4,9	3,2	4,5		
	positiv	MW	147,1	146,8	142,7	143,2		
		s	3,4	8,3	2,6	7,3		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
K mmol/l (3,5-4,5)	negativ	MW	4,4	4,5	4,5	4,4	0,99	0,46
		s	0,3	0,3	0,2	0,3		
	positiv	MW	4,4	4,5	4,5	4,5		
		s	0,1	0,3	0,3	0,3		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Cl mmol/l (95-110)	negativ	MW	107,4	101,9	100,7	98,8	0,09	0,001
		s	3,7	3,9	4,0	4,0		
	positiv	MW	105,9	96,4	100,6	98,7		
		s	3,2	26,5	2,8	3,1		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pCO ₂ mmHg (35-53)	negativ	MW	41,7	45,9	45,9	45,1	0,23	0,001
		s	3,8	3,6	4,2	4,4		
	positiv	MW	43,3	45,7	46,1	46,2		
		s	3,1	3,3	3,7	4,2		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Hämatokrit % (28-38)	negativ	MW	33,0	31,1	28,2	29,5	0,001	0,001
		s	2,1	1,8	1,5	1,7		
	positiv	MW	31,8	30,4	27,4	28,0		
		s	1,0	1,5	1,2	1,5		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Erythrozyten T/l (5-10)	negativ	MW	6,8	6,4	5,9	6,3	0,80	0,001
		s	0,5	0,4	0,6	0,4		
	positiv	MW	6,7	6,5	6,0	6,2		
		s	0,3	0,4	0,8	0,5		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Leukozyt enG/l (5-10)	negativ	MW	8,0	7,4	7,4	7,7	0,36	0,07
		s	1,1	1,1	0,8	0,9		
	positiv	MW	7,7	7,4	7,6	7,4		
		s	0,9	1,1	0,7	0,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Thrombozyten G/l (300-800)	negativ	MW	350,2	398,8	495,9	434,8	0,25	0,001
		s	54,6	61,2	79,8	67,0		
	positiv	MW	346,9	386,8	492,1	409,4		
		s	52,5	52,2	41,5	78,0		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NSBA gesamt mmol/l (80-220)	negativ	MW	98,4	103,9	149,0	157,5	0,68	0,001
		s	51,8	48,3	52,3	56,4		
	positiv	MW	108,7	100,0	156,3	156,3		
		s	51,3	52,2	45,5	51,5		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
pH (Uri n)(7-8,4)	negativ	MW	8,1	8,2	8,3	8,3	0,78	0,01
		s	0,5	0,3	0,2	0,2		
	positiv	MW	8,1	8,2	8,3	8,3		
		s	0,4	0,2	0,1	0,2		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Basen mmol/l (150-250)	negativ	MW	180,6	189,2	231,3	231,7	0,78	0,001
		s	56,4	48,9	49,1	51,5		
	positiv	MW	185,0	184,0	237,0	235,5		
		s	58,8	56,8	51,1	51,9		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
Säuren mmol/l (50-100)	negativ	MW	75,4	74,4	74,6	68,0	0,60	0,66
		s	18,5	17,0	17,4	18,7		
	positiv	MW	69,4	73,4	72,5	71,6		
		s	15,6	16,4	12,7	17,8		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
NH ₄ ⁺ mmol/l (<10)	negativ	MW	7,3	11,0	7,8	6,4	0,67	0,001
		s	3,3	7,1	3,8	2,1		
	positiv	MW	6,9	10,7	8,1	7,7		
		s	1,9	4,2	2,1	2,4		

Fortsetzung Tab.35

			Laktationsstadium; deskriptive Statistik				Varianzanalyse, 2-faktoriell, p	
Parameter	Pos./neg. n		1	2	3	4	Bestands- befund	LS
B/S- Quotient (2,5-4,8)	negativ	MW	2,4	2,6	3,3	3,7	0,93	0,001
		s	0,8	0,7	1,0	1,3		
	positiv	MW	2,7	2,6	3,2	3,5		
		s	0,7	0,7	0,7	1,1		

A.5 U-Test nach Mann und Whitney für nicht normal verteilte Stoffwechselparameter und Akute-Phase-Proteine

A.5.1 Beziehung zwischen IgG-anti-C.botulinum Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen

Tab. 36 Zusammenhang zwischen IgG-anti-C.botulinum Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen

Parameter	AK negativ Median	AK positiv Median	(U-Test) p
Haptoglobin µg/ml	68,70	122,00	0,52
Laktoferrin ng/ml	177,10	283,40	0,001
CRP µg/ml	85,20	84,40	0,31
ASAT U/l	85,00	87,00	0,35
CK U/l	136,00	138,00	0,61
AP U/l	49,00	49,00	0,61
GLDH U/l	17,00	20,000	0,09
GGT U/l	27,00	28,00	0,16
CHE U/l	100,00	100,00	0,87
BHB µmol/l	752,00	734,00	0,74
Cholesterol mmol/l	3,00	2,900	0,84
Bilirubin µmol/l	2,60	3,400	0,12
Kreatinin µmol/l	76,00	74,00	0,29
Harnstoff mmol/l	4,60	4,300	0,04
Kupfer µg/l	840,00	870,00	0,03
Natrium mmol/l	145,00	144,00	0,03
Kalium mmol/l	4,50	4,40	0,15
Chlor mmol/l (s)	102,00	102,00	0,56
pH Vollblut	7,42	7,41	0,11
Base excess mmol/l	3,40	3,00	0,02
Leukozyten G/l	7,60	7,30	0,001
pH Urin	8,21	8,24	0,41
Säuren mmol/l	72,00	69,00	0,25
NH4 mmol/l	7,00	7,50	0,87

A.5.2 Beziehung zwischen IgG-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen

Tab. 37 Zusammenhang zwischen IgG-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen und APP Parametern in Milchviehbeständen

Parameter	AK negativ Median	AK positiv Median	(U-Test) p
Haptoglobin µg/ml	82,75	90,90	0,90
Laktoferrin ng/ml	221,75	217,25	0,88
CRP µg/ml	79,50	91,75	0,27
ASAT U/l	86,00	85,00	0,49
CK U/l	137,00	140,50	0,23
AP U/l	49,00	49,00	0,81
GLDH U/l	18,00	20,15	0,07
GGT U/l	27,00	28,00	0,73
CHE U/l	100,00	100,00	0,31
BHB µmol/l	776,50	727,00	0,48
Cholesterol mmol/l	2,70	3,15	0,30
Bilirubin µmol/l	2,90	3,40	0,29
Kreatinin µmol/l	73,50	76,00	0,03
Harnstoff mmol/l	4,60	4,45	0,22
Kupfer µg/l	850,00	845,00	0,65
Natrium mmol/l	144,00	144,50	0,29
Kalium mmol/l	4,40	4,50	0,01
Chlor mmol/l (s)	102,00	102,00	0,71
pH Vollblut	7,42	7,41	0,02
Base excess mmol/l	3,30	3,10	0,35
Leukozyten G/l	7,40	7,55	0,66
pH Urin	8,21	8,25	0,64
Säuren mmol/l	70,00	69,00	0,60
NH ₄ mmol/l	8,00	7,00	0,51

A.5.3 Beziehung zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ C/D-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen

Tab. 38 Zusammenhang zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ CD-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern in Milchviehbeständen

Parameter	AK negativ Median	AK positiv Median	(U-Test) p
Haptoglobin µg/ml	87,40	84,40	0,58
Laktoferrin ng/ml	192,10	276,60	0,001
CRP µg/ml	92,10	82,20	1,00
ASAT U/l	85,00	87,00	0,66
CK U/l	138,00	133,00	0,56
AP U/l	49,00	49,00	0,55
GLDH U/l	18,00	20,000	0,53
GGT U/l	27,00	28,00	1,00
CHE U/l	100,00	100,00	0,24
BHB µmol/l	746,00	756,00	0,69
Cholesterol mmol/l	3,00	2,90	0,52
Bilirubin µmol/l	2,70	3,40	0,26
Kreatinin µmol/l	76,00	76,00	0,27
Harnstoff mmol/l	4,600	4,60	0,34
Kupfer µg/l	850,00	850,00	0,75
Natrium mmol/l	144,00	144,00	0,63
Kalium mmol/l	4,50	4,400	0,32
Chlor mmol/l (s)	102,00	102,00	0,99
pH Vollblut	7,42	7,40	0,001
Base excess mmol/l	3,40	2,90	0,001
Leukozyten G/l	7,50	7,40	0,45
pH Urin	8,23	8,23	0,88
Säuren mmol/l	69,00	71,00	0,29
NH ₄ mmol/l	7,00	8,00	0,25

A.5.4 Beziehung zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen Parametern und APP in Milchviehbeständen

Tab. 39 Zusammenhang zwischen IgM-anti-C.botulinum Typ A/B/E-Nachweis und blutchemischen sowie hämatologischen und APP Parametern in Milchviehbeständen

Parameter	AK negativ Median	AK positiv Median	(U-Test) p
Haptoglobin µg/ml	77,80	156,00	0,15
Laktoferrin ng/ml	198,30	367,10	0,001
CRP µg/ml	84,40	86,70	0,58
ASAT U/l	85,00	89,00	0,23
CK U/l	138,00	131,00	0,96
AP U/l	49,00	51,00	0,20
GLDH U/l	18,80	18,00	0,20
GGT U/l	27,00	28,00	0,34
CHE U/l	100,00	100,00	0,69
BHB µmol/l	748,00	752,00	0,95
Cholesterol mmol/l	3,00	2,90	0,80
Bilirubin µmol/l	2,90	3,40	0,79
Kreatinin µmol/l	75,00	76,00	0,02
Harnstoff mmol/l	4,60	4,60	0,47
Kupfer µg/l	850,00	838,00	0,91
Natrium mmol/l	144,00	144,00	0,66
Kalium mmol/l	4,50	4,50	0,93
Chlor mmol/l (s)	102,00	102,00	0,54
pH Vollblut	7,42	7,40	0,001
Bases excess mmol/l	3,40	2,40	0,001
Leukozyten G/l	7,50	7,40	0,46
pH Urin	8,22	8,23	0,86
Säuren mmol/l	69,00	70,00	0,91
NH ₄ mmol/l	7,00	8,00	0,05

B Fragebogen

Anschrift:

Datum:

Betriebsnummer:

Ansprechpartner:

Tierarzt:

Produktionscharakteristik

Stallbau:	<input type="checkbox"/> Anbindestall <input type="checkbox"/> Boxenlaufstall mit Fressgitter <input type="checkbox"/> Boxenlaufstall ohne Fressgitter <input type="checkbox"/> Fressliegeboxen <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> Strohlauftall	Liegeflächen:	<input type="checkbox"/> Stroh <input type="checkbox"/> Späne <input type="checkbox"/> Matte <input type="checkbox"/> Sand <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> Tiefstreu
TS1:	<input type="checkbox"/> Weide <input type="checkbox"/> Strohlauftall <input type="checkbox"/> Boxenlaufstall <input type="checkbox"/> Anbindestall <input type="checkbox"/> andere	TS2:	<input type="checkbox"/> Weide <input type="checkbox"/> Strohlauftall <input type="checkbox"/> Boxenlaufstall <input type="checkbox"/> Anbindestall <input type="checkbox"/> andere
Entmistung:	<input type="checkbox"/> Spaltenboden <input type="checkbox"/> Schleppschaukel <input type="checkbox"/> mobil <input type="checkbox"/> andere	Melktechnik:	<input type="checkbox"/> Fischgräte <input type="checkbox"/> sidebyside <input type="checkbox"/> Karussell <input type="checkbox"/> andere

Bestandsgröße

gesamt: _____ Milchkühe: _____ z. Zt. trockenstehend: _____

Rasse-Anteil: _____ Holstein Friesian ☐ Red Holstein ☐ andere ☐ Fleischrinder ☐

Remontierungsrate: _____

Fütterung

(Liste der Futtermittel und der Mineralstoffzusammensetzung mitnehmen)

Fütterungstechnik:	<input type="checkbox"/> TMR <input type="checkbox"/> Transponder <input type="checkbox"/> andere	Anzahl der Fütterungsgruppen:	
Fütterung - Einteilung nach:	<input type="checkbox"/> Leistung <input type="checkbox"/> Laktationsstadium <input type="checkbox"/> Kondition <input type="checkbox"/> keine	Fütterungshäufigkeit:	<input type="checkbox"/> 1/Tag <input type="checkbox"/> 2/Tag <input type="checkbox"/> 3/Tag
Fütterungsprophylaxe:	<input type="checkbox"/> Propylenglykol <input type="checkbox"/> Glycerin <input type="checkbox"/> Natriumbicarbonat <input type="checkbox"/> andere Pansenpuffer <input type="checkbox"/> Mischpuffer <input type="checkbox"/> saure Salze	<input type="checkbox"/> Vitamin D3 <input type="checkbox"/> Ca-freies Mineralstoffgemisch <input type="checkbox"/> Niazin <input type="checkbox"/> β -Carotin <input type="checkbox"/> pansenstabile Fette <input type="checkbox"/> andere	

Milchleistung

(Mitnahme der Sicherungskopie)

Jahresmilchleistung – Stalldurchschnitt: _____

Milchfettgehalt: _____ Zellzahl: _____

Milcheiweißgehalt: _____ Milchwahnhstoff: _____

Fruchtbarkeit

ZTZ: _____ ZKZ: _____ BI: _____ RZ: _____
EKA: _____ EBA: _____ Verhältnis männlich/weiblich: _____
gesextes Sperma: ja ☐ nein ☐

Grund des Auftrags:

Kontrolle ☐

1. Milchleistung ☐ 2. Fruchtbarkeit ☐ 3. Eutergesundheit ☐ 4. Erkrankungen ☐

1. Milchrückgang:2. Fruchtbarkeit:

Stillbrunst <input type="checkbox"/>	Kälbervitalitätsstörungen <input type="checkbox"/>
schlechte Besamungsergebnisse <input type="checkbox"/>	Nachgeburtshaltungen <input type="checkbox"/>
Ovarialzysten etc. <input type="checkbox"/>	Puerperalstörungen <input type="checkbox"/>
Tot- und Schweregeburten <input type="checkbox"/>	Endometritis <input type="checkbox"/>

3. Eutergesundheit:

erhöhte Zellzahlen ☐

Mastitiden ☐ Erregerspektrum: _____

4. Erkrankungen (Krankheitsschwerpunkte bitte in Prozent)Klauenerkrankungen/Gliedmaßen:

Mortellaro ☐ KSG ☐ Panaritium ☐
Arthritiden ☐ andere Lahmheiten ☐

Klauenbäder: Kupfer ☐ Zink ☐ Formalin ☐ keines ☐
Klauenschnitt: 1/Jahr ☐ 2/Jahr ☐ ansonsten: _____

Stoffwechselstörungen:

Ketosen <input type="checkbox"/>	Azidosen <input type="checkbox"/>
Gebärparesen <input type="checkbox"/>	Alkalosen <input type="checkbox"/>
Verdauungsstörungen <input type="checkbox"/>	Labmagenverlagerungen <input type="checkbox"/>

Biogasanlage

ja ☐ nein ☐

Verwertung der Biogasgülle: Futterflächen ☐ sonstiges ☐ _____

Applikationsverfahren: _____

C Verwendete Referenzwerte

Tab. 40 Referenzwerte „Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin“ (Kraft und Dürr 2005)

Parameter	Maßeinheit	Referenzbereich
ASAT	IU/l	bis 80
CK	IU	bis 100
AP	IU/l	bis 300
GLDH	IU/l	bis 30
GGT	IU/l	bis 50
Gallensäuren	µmol/l	10-25
Glucose	mmol/l	2,2-3,3
BHB	µmol/l	bis 600
Cholesterol	mmol/l	>2
Bilirubin	µmol/l	bis 5
		Tag 1 bis 7 p.p. bis 8,5
Kreatinin	µmol/l	88-177
Harnstoff	mmol/l	3,3-5
Mg	mmol/l	0,8-1,3
Ca	mmol/l	2,3-2,8
Phosphor	mmol/l	1,6-2,3
Na	mmol/l	135-157
K	mmol/l	3,5-4,5
Cl	mmol/l	95-110
pH (Blut)		7,36-7,44
pCO ₂	mmHg	35-53
pO ₂	mmHg	98
Hämatokrit	%	28-38
Erythrozyten	T/l	5-10
Leukozyten	G/l	5-10
Thrombozyten	G/l	300-800
Basen (Urin)	mmol/l	150-250
Säuren (Urin)	mmol/l	50-100
NH ₄	mmol/l	<10
B/S- Quotient		2,5-4,8
pH (Urin)		7-8,4

Tab. 41 Referenzwerte „Staufenbiel, 2014, persönliche Mitteilung“

Parameter	Maßeinheit	Referenzbereich
Laktat	mmol/l	<2
Se	µg/	60-90
Fe	µg/l	1200-1830
Cu	µg/l	800-1200
Zn	µg/l	800-3000
Base excess	mmol/l	-0,5 bis +4,5
SBK	mmol/l	23,5-27

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich unterstützt und damit die Verfassung der Arbeit ermöglicht haben.

Besonders danke ich Frau Prof. Dr. Monika Krüger für die Überlassung des interessanten Themas, für eine gute Betreuung und Unterstützung.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rudolf Staufenbiel für die Überlassung der Daten der Stoffwechseluntersuchungen.

Auf diesem Weg danke ich Frau Tierärztin Hof für die Entnahme der Proben und Erstellung der Datendatei der Stoffwechselfparameter.

Ich danke den Mitarbeiter/Innen des Labors der Klinik für Kleintiere für die Untersuchung der Proben.

Herrn Andreas Richter danke ich, dass er stets ein offenes Ohr hatte und beim Durchführen der statistischen Auswertung mit gutem Rat zur Seite stand.

Ich danke der Arbeitsgruppe um Dr. Wieland Schrödl, insbesondere Frau Klimke für die Bestimmung der APP und *C. botulinum*-Antikörper.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern danke ich für die Unterstützung, Liebe und für den unermüdlichen Glaube in meine Fähigkeiten. Ohne Euch wäre es mir nicht möglich gewesen, meinen Weg zu beschreiten.

Ich danke meinen Freunden für die Unterstützung und Motivation. Danke für euer Verständnis und dass Ihr im richtigen Moment für Abwechslung gesorgt habt.